

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07H		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/14097 (43) Internationales Veröffentlichungstdatum: 16. März 2000 (16.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06325 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: 98116777.8 4. September 1998 (04.09.98) EP 199 37 718.9 10. August 1999 (10.08.99) DE		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): MARTIN, Thomas [DE/DE]; Sonnenbühlstrasse 73, D-78464 Konstanz (DE). BÄR, Thomas [DE/DE]; Berggässle 5, D-78479 Reichenau (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US</i>): STADL-WIESER, Josef; Im Apfelgarten 3, D-78465 Konstanz (DE). ULRICH, Wolf-Rüdiger; Hebelstrasse 3, D-78464 Konstanz (DE). DOMINIK, Andreas; Engelbert-Weltin-Weg 1, D-78466 Allensbach (DE). BUNDSCHEUH, Daniela; Rheinguistrasse 17, D-78462 Konstanz (DE). ELTZE, Manfrid; Schützenstrasse 20, D-78462 Konstanz (DE). ZECH, Karl; Am Guckenbühl 17, D-78465 Konstanz (DE). SOMMERHOFF, Christian; Thomaßstrasse 7, D-81929 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Titel: NOVEL PYRANOSES (54) Bezeichnung: NEUE PYRANOSEN			
<p style="text-align: center;">B1-A1-B3-A3-B5-A5-K1 M \ / B2-A2-B4-A4-B6-A6-K2</p> <p style="text-align: center;">(1)</p>			
(57) Abstract The invention relates to compounds of formula (I), wherein M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 and K2 have the meanings given in the description. Said compounds are novel, effective trypsin inhibitors.			
(57) Zusammenfassung Verbindungen der Formel (I), worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Trypsin-Inhibitoren.			

Neue Pyranosen

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Pyranosen, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

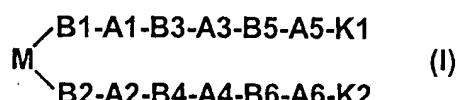
Bekannter technischer Hintergrund

In den internationalen Anmeldungen WO95/32945, WO96/09297, WO98/04537 und WO99/12918 werden niedermolekulare Verbindungen als Tryptaseinhibitoren beschrieben. In der internationalen Anmeldung WO93/17032 werden nicht-peptidische Peptidomimetika beschrieben, deren Struktur unter anderem einen Pyranose-Baustein enthält.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel I überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

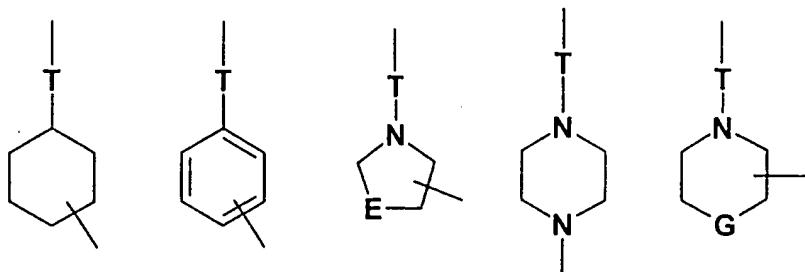
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

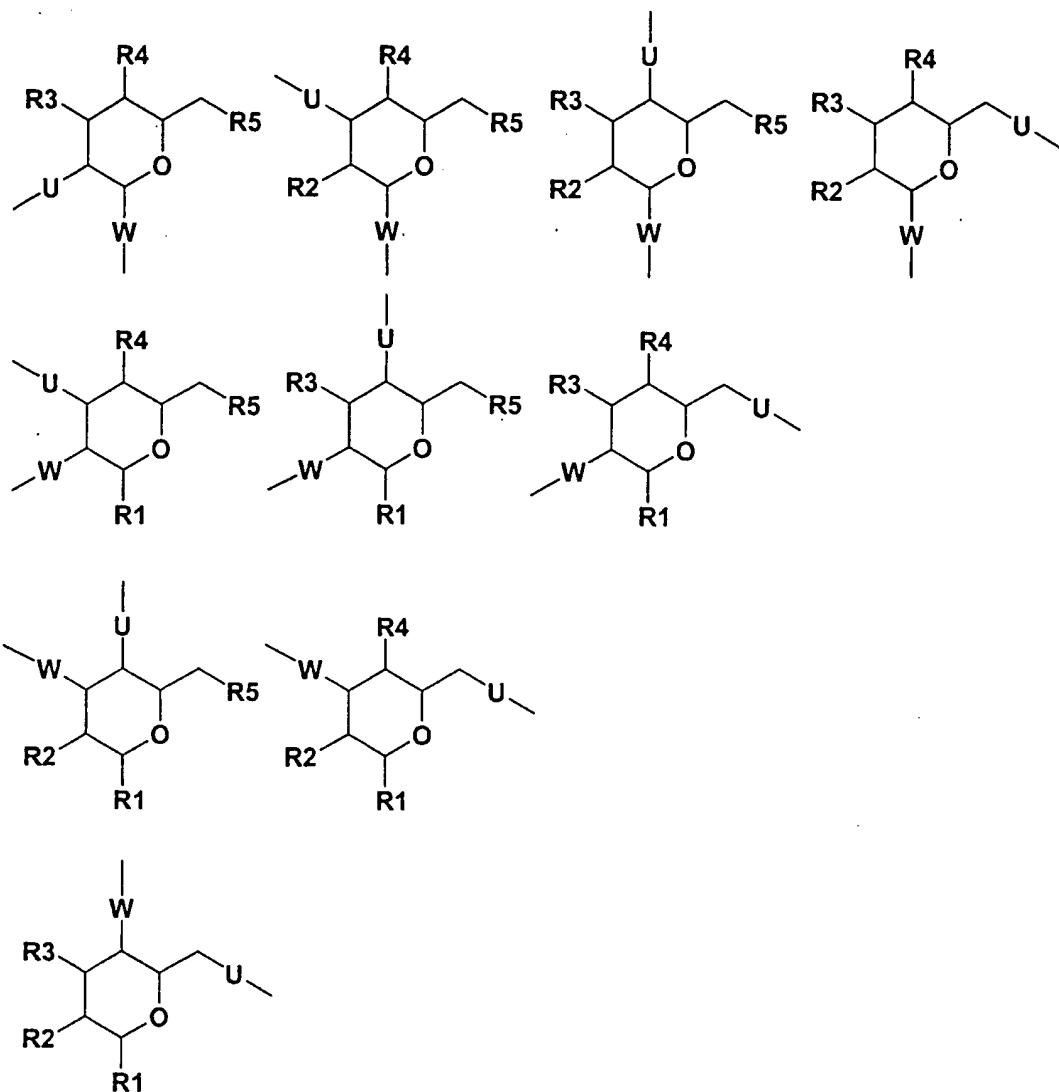
E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
- R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
- oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylendioxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
- worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

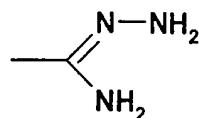
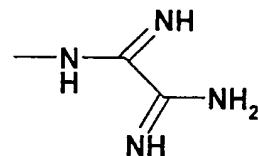
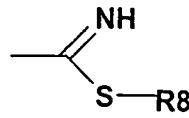
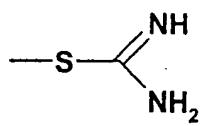
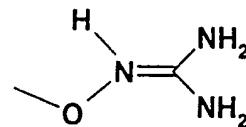
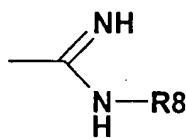
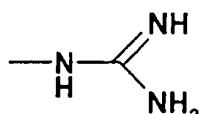
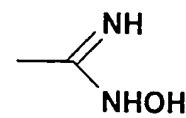
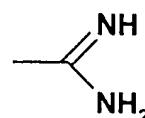
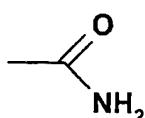
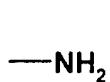
K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet, B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylène und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec.-Butoxy-, tert-Butoxy-, Propoxy-, Isoproxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

1-4C-Alkoxy carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxycarbonyl- [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] und der Ethoxycarbonylrest [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] genannt.

1-4C-Alkylcarbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxyrest [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$] genannt.

Ar steht für einen Phenylrest, der unsubstituiert oder einfach oder zweifach durch Nitro-, Halogen oder Methoxy substituiert ist.

Ar-1-4C-alkoxy steht für einen der vorstehend genannten, durch Ar substituierten 1-4C-Alkoxyreste, wobei Ar die vorstehend genannte Bedeutung hat. Beispielsweise genannt seien der Phenethoxy-, der Benzyloxy-, der p-Methoxybenzyloxy-, der 3,4-Dimethoxybenzyloxy-, der p-Nitrobenzyloxy- und der p-Halobenzyloxyrest.

Halogen im Sinne der Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-4C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen- [- CH_2-], Ethylen- [- CH_2-CH_2-], Trimethylen- [- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$], Tetramethylen- [- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$], 1,2-Dimethylen- [- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-Dimethylen- [- $\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 2,2-Dimethylen- [- $\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], Isopropyliden- [- $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$] oder den 1-Methylenrest [- $\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$].

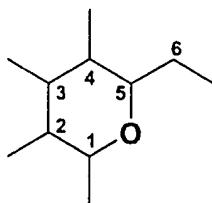
Hat m die Bedeutung 0, so steht die Gruppe $-(\text{C}(\text{O}))_m-$ für eine Bindung.

Hat p die Bedeutung 0, so steht die Gruppe $-(\text{C}(\text{O}))_p-$ für eine Bindung.

Unter dem Begriff Pyranosebaustein werden erfindungsgemäß alle 32 Stereoisomeren verstanden, die sich aufgrund der 5 Stereozentren am Pyranosering ergeben. Eingeschlossen sind hierbei die Isomeren der D- und der L-Form als auch die jeweiligen α - und β -Epimere. Weiterhin umfaßt der Begriff Pyranosebaustein erfindungsgemäß auch alle 1-Desoxy-, 2-Desoxy- und 1,2-Didesoxymonosaccharidbausteine und deren Stereoisomere, die sich aufgrund der Bedeutung Wasserstoff für die Substituenten R1 und R2 ergeben können. Bevorzugt sind in bezug auf die Konfiguration an den 5 Stereozentren diejenigen Pyranosebausteine, die in D-Gluco-, D-Galakto- oder D-Manno-Konfiguration vorliegen; insbesondere bevorzugt sind in diesem Zusammenhang die D-Gluco-konfigurierten Pyranosebausteine.

Die Verknüpfung des Pyranosebausteins M mit den Resten des Moleküls erfolgt über die Substituenten U und W, die in 1-, 2-, 3-, 4- oder 6-Stellung des Pyranoseringes angebunden sein können.

Numerierung:



Daraus ergeben sich folgende mögliche Verknüpfungsmuster: 1, 2-, 1, 3-, 1, 4-, 1, 6-, 2, 3-, 2, 4-, 2, 6-, 3, 4-, 3, 6-, 4, 6-, wovon 2, 6- und 3, 6- bevorzugt und 3, 6- besonders bevorzugt sind.

Bilden zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4, oder R4 und R5) gemeinsam eine Alkylendioxygruppe [-O-C(R6)R7-O-], so liegt eine Acetalstruktur vor. Als Beispiele für solch eine Acetalstruktur sei das Methylenacetal, Ethylenacetal, Isopropylidenacetal, Benzylidenacetal und das p-Methoxybenzylidenacetal genannt.

4-11C-Heteroaryl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, der 4 bis 11 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere der Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Im Falle von Bicyclen ist mindestens einer der Ringe aromatisch. Beispielhaft genannt seien Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyrimidin-5-yl, Imidazol-1-yl und Benzimidazol-5-yl.

2-7C-Heterocycloalkyl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 7 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Beispielhaft genannt seien Piperid-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl und Morpholin-2-yl.

5-12C-Arylen steht für einen - gewünschtenfalls substituierten – divalenten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der 5 bis 12 C-Atome aufweist, wobei bei den bicyclischen aro-

matischen Kohlenwasserstoffresten mindestens einer der Ringe aromatisch ist. Die freien Valenzen können sich beide am aromatischen, beide am nichtaromatischen oder eine am aromatischen und eine am nichtaromatischen Ring befinden. Beispielhaft genannt seien 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen und 2,6-Naphthylen.

9-12C-Arylen - eine Teilmenge aus 5-12C-Arylen - steht für einen - gewünschtenfalls substituierten - divalenten bicyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 9 bis 12 C-Atomen. Mindestens einer der Ringe ist aromatisch. Die freien Valenzen können sich beide am aromatischen, beide am nichtaromatischen oder eine am aromatischen und eine am nichtaromatischen Ring befinden. Beispielhaft genannt seien 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen und 2,5-Indanylen.

5-12C-Heteroarylen steht für einen Arylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 4 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,5-Benzofuranylen, 2,6-Chinolinylens und 4,2-Thiazolylen.

9-12C-Heteroarylen - eine Teilmenge aus 5-12C-Heteroarylen - steht für 9-12C-Arylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 4 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylene, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylens und 2,5-Benzofuranylen.

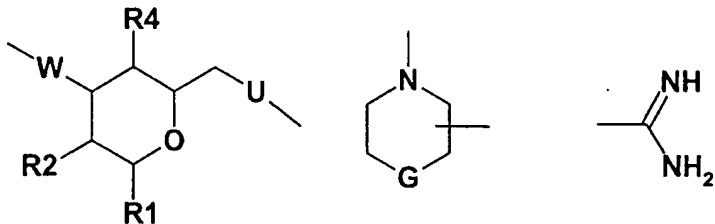
3-8C-Cycloalkylen steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – divalenten monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 C-Atome aufweist. Beispielhaft genannt seien der 1,3-Cyclopentylen-, der 1,3-Cyclohexylen- und bevorzugt der 1,4-Cyclohexylenrest.

3-8C-Heterocycloalkylen steht für einen Cycloalkylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 3 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien der 1,4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen-, 2,5-Pyrrolidinylen-, 4,2-Imidazolidinylen- und bevorzugt der 4,1-Piperidinylenrest.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppen X1 und X2 sind Amino, Aminocarbonyl, Amidino und Guanidino.

Die Gruppen Z1 bzw. Z2 befinden sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen B9 und B11 (-B9-Z1-B11-) bzw. B10 und B12 (-B10-Z2-B12-). Entsprechend steht bei den beispielhaft genannten divalenten Gruppierungen (z. B. 2,6-Indolylen) die erste Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B9 bzw. B10 und die zweite Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B11 bzw. B12.

Die Definitionen von M, A3, A4, X1 und X2 enthalten chemische Formeln, wie zum Beispiel



Einseitig nicht verknüpfte Bindungen bedeuten hierbei, daß der Baustein an dieser Stelle mit dem Rest des Moleküls verbunden ist. Zweiseitig nicht verknüpfte Bindungen bedeuten, daß es an diesem Baustein mehrere Stellen gibt, über die die Verbindung zum Rest des Moleküls erfolgen kann.

Mit dem Begriff terminales Stickstoffatom ist im Rahmen dieser Anmeldung jeweils ein Stickstoffatom in den mit X1, X2, Y1 und Y2 bezeichneten Gruppen gemeint.

Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 nur ein Stickstoffatom, so ist dieses Stickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

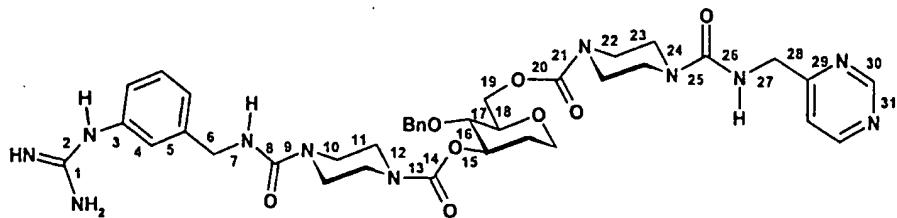
Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 mehrere Stickstoffatome, so ist dasjenige Stickstoffatom, das sich am weitesten von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 (B11) bzw. B10 (B12) hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 nur ein Ringstickstoffatom, so ist dieses Ringstickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 mehrere Ringstickstoffatome, so ist dasjenige Ringstickstoffatom, das sich am weitesten entfernt von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 bzw. B10 hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

Erfindungsgemäß wird unter dem direkten Weg zwischen den Stickstoffatomen, die in den als X1 (Y1) oder X2 (Y2) definierten Gruppen als terminale Stickstoffatome fungieren, diejenige Anzahl von Bindungen angesehen, die durch Abzählen der Bindungen, die die kürzest mögliche Verbindungsleitung zwischen den terminalen Stickstoffatomen darstellen, erhalten wird.

Folgendes Beispiel soll die Bestimmung der Anzahl der Bindungen auf dem direkten Weg zwischen zwei terminalen Stickstoffatomen verdeutlichen:



Der direkte Weg beinhaltet hier 31 Bindungen.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - je nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoësäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoësäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoësäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

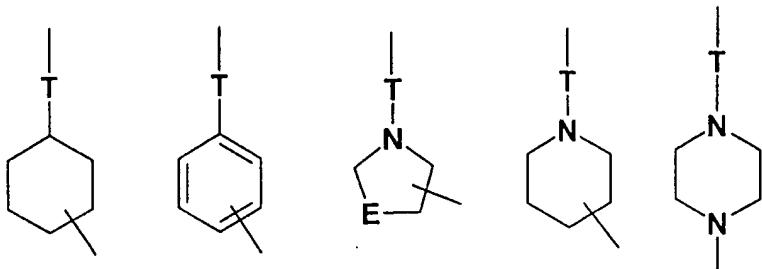
Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



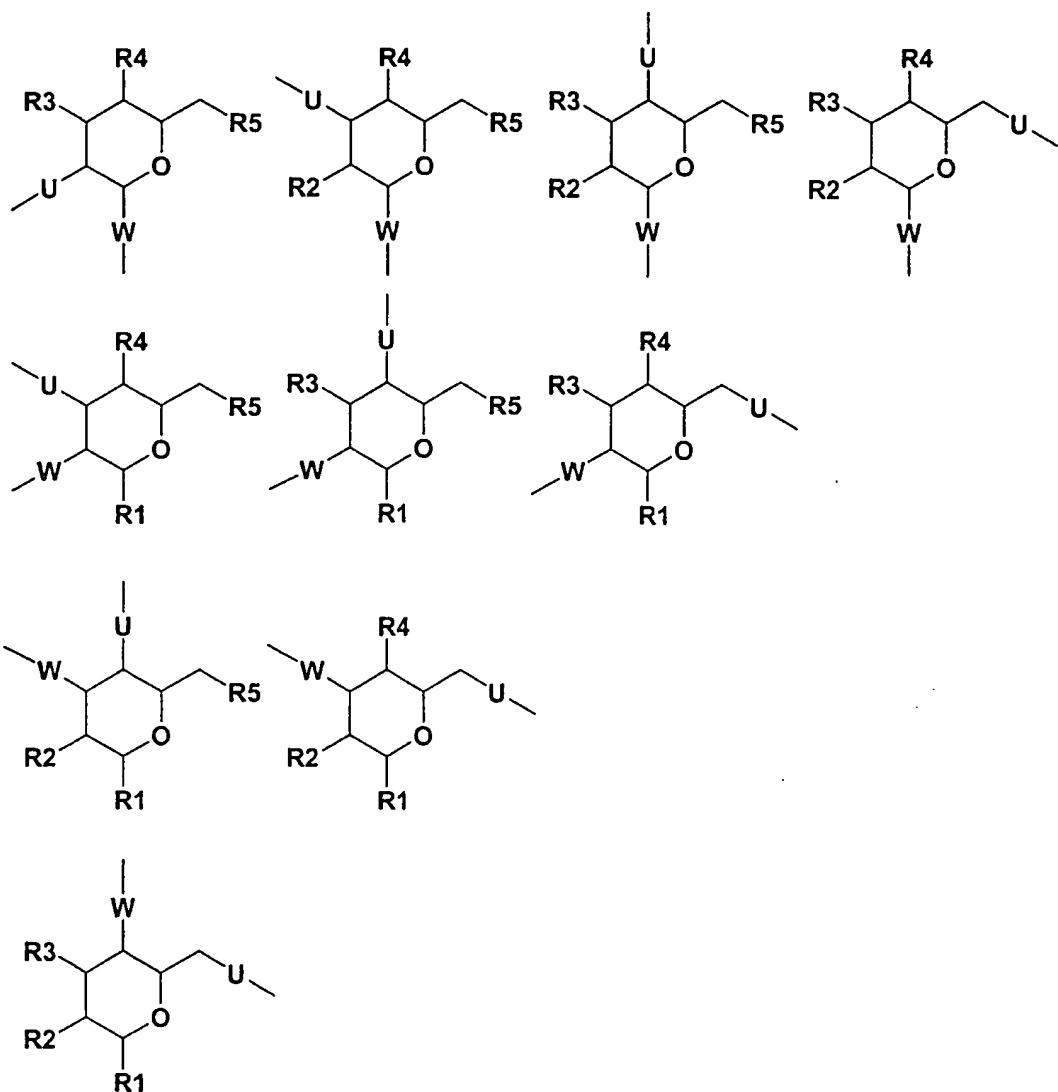
wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
- R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylendi-
oxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder
p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeu-
ten,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

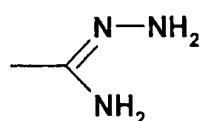
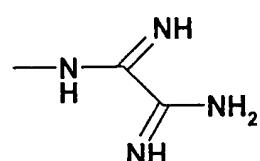
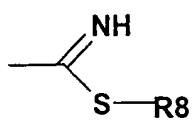
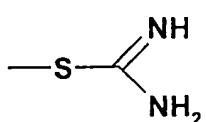
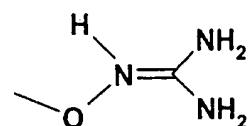
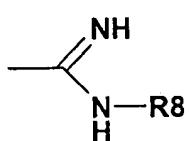
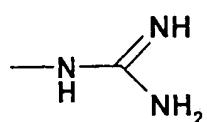
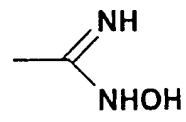
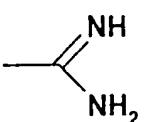
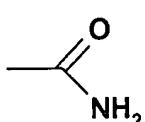
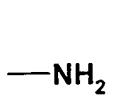
K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet, B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

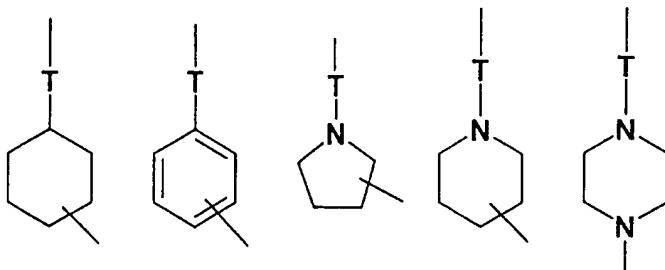
R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyl, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten.

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann, und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen, die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

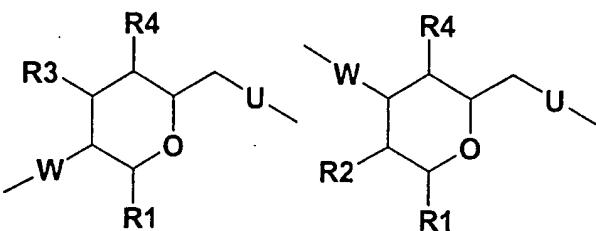
Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und eine Bindung bedeuten oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

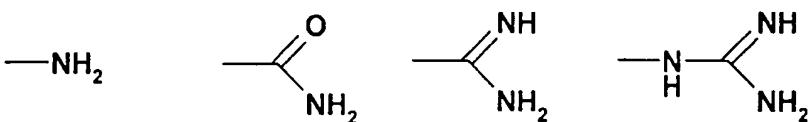
U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R3 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

- R4 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,
- K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
- B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
- B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
- m 0 oder 1 bedeutet,
- p 0 oder 1 bedeutet,
- X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyle, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

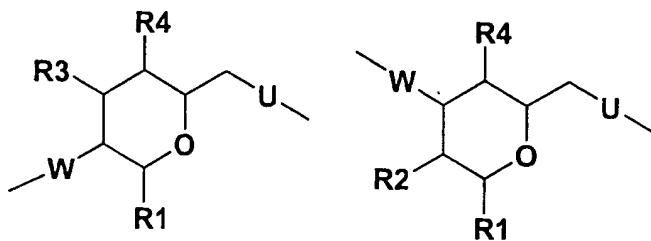
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylène und Heterocycloalkylène und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin

- A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
- A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen oder eine Bindung bedeuten,
- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder -NH-C(O)-NH- bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Hydroxy oder Benzyloxy bedeutet,

R4 Hydroxy, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

K1 $-B_7-(C(O))_m-B_9-Y_1$ oder $-B_7-(C(O))_m-B_9-Z_1-B_{11}-X_1$ bedeutet,

K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Y_2$ oder $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Z_2-B_{12}-X_2$ bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

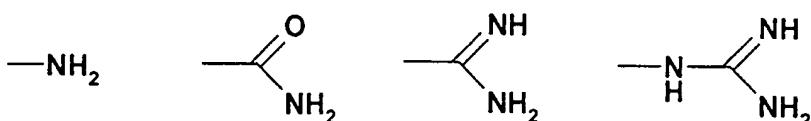
B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 Imidazol-1-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidin-
ylen, 3,6-Indazolylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclo-
hexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40
Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle,
Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen
Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5,
B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur di-
rekten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(1-amidinopiperidin-4-ylacetyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;
3,6-Di-O-[4-(amidinoindazol-3-ylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;
Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;
3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;
Methyl-2,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid;
Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

Methyl-2,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[5-(2-aminomethylpyridylcarbonyl)-1-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-N-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-4-oxycarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-di-desoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-trans-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-dides-oxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-amino-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

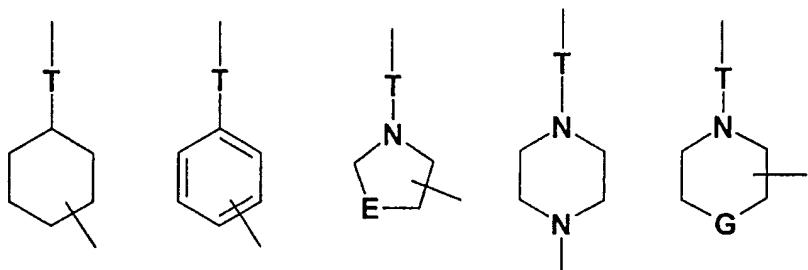
3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylenaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-trans-(aminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-aminobut-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[2-(4-trans-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-eth-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[3-(4-trans-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-prop-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(4-trans-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;

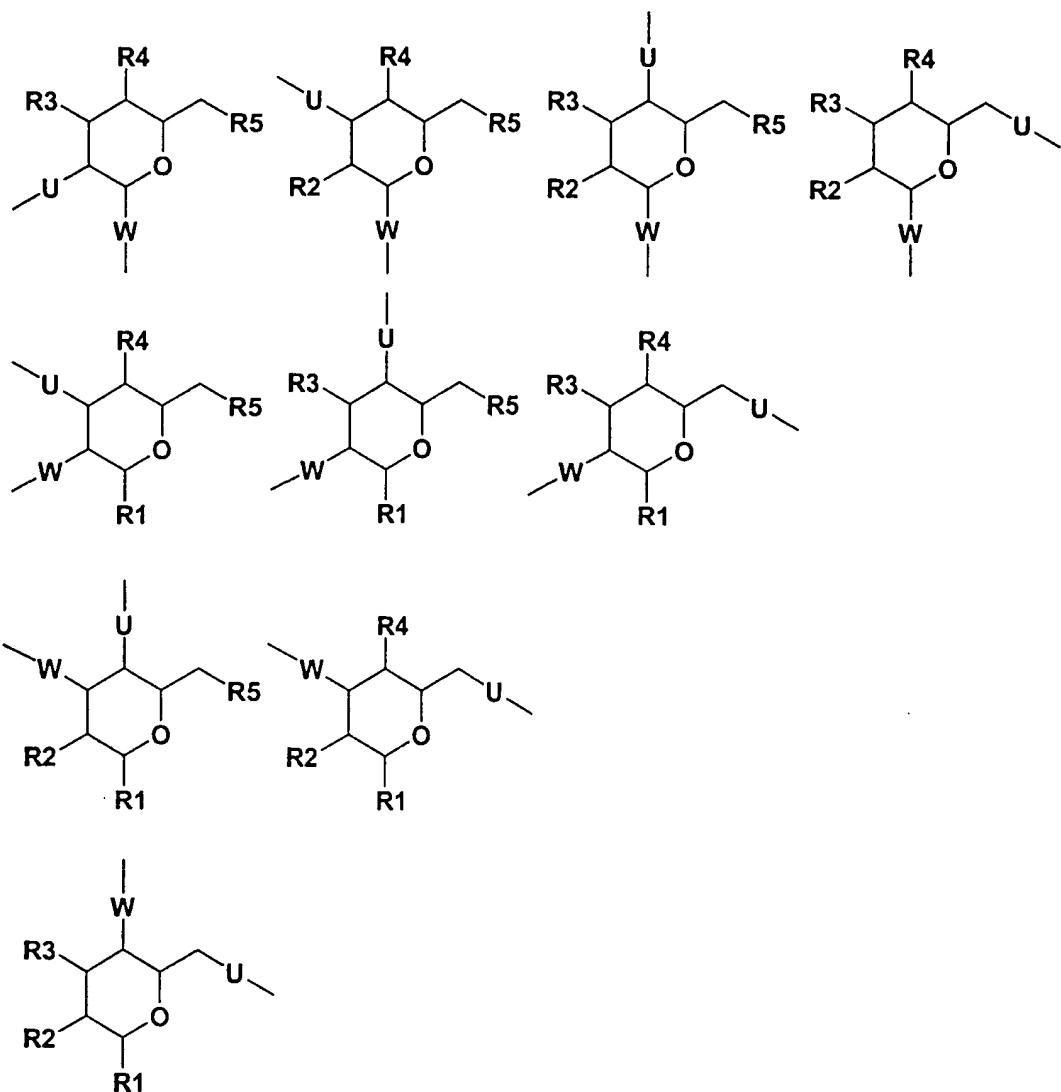
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 6-O-[4-trans-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylenaminocarbonyl]-3-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

- E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),
- G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und
- T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
- M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

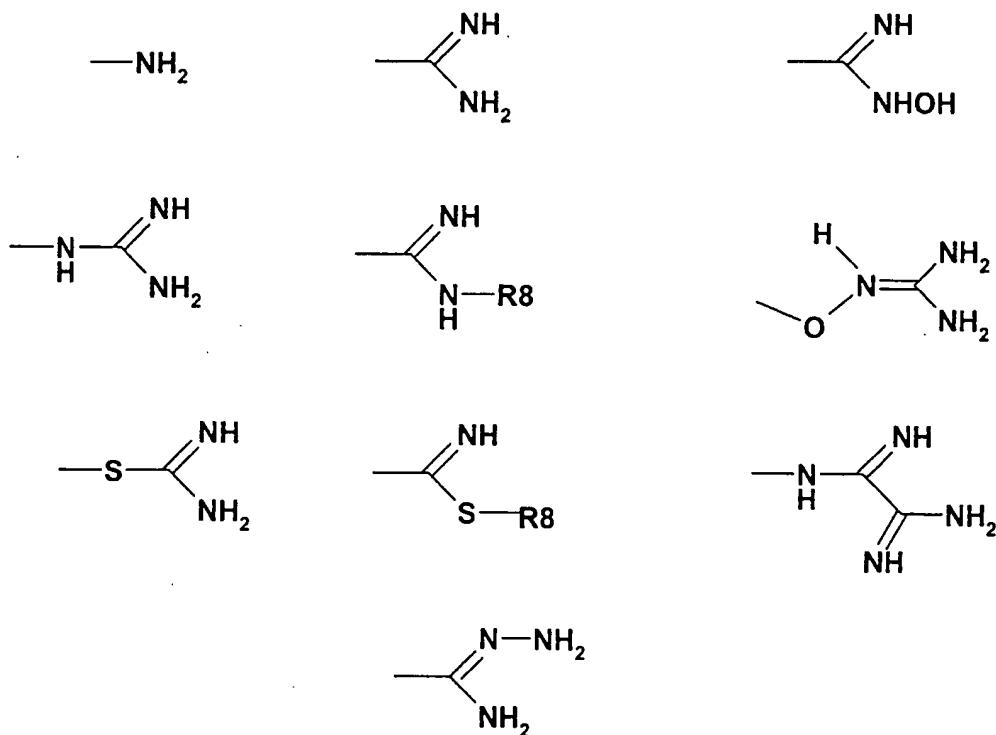
R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,

oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylendi-
oxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,

worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder
p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeu-
ten,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

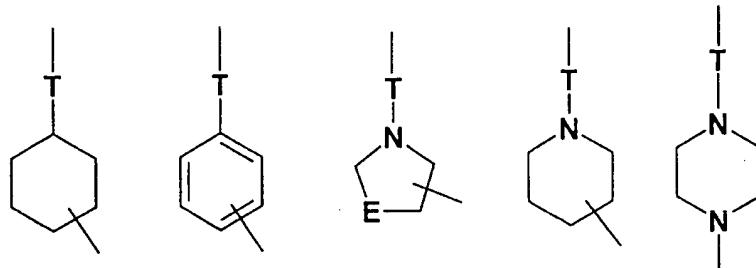


wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



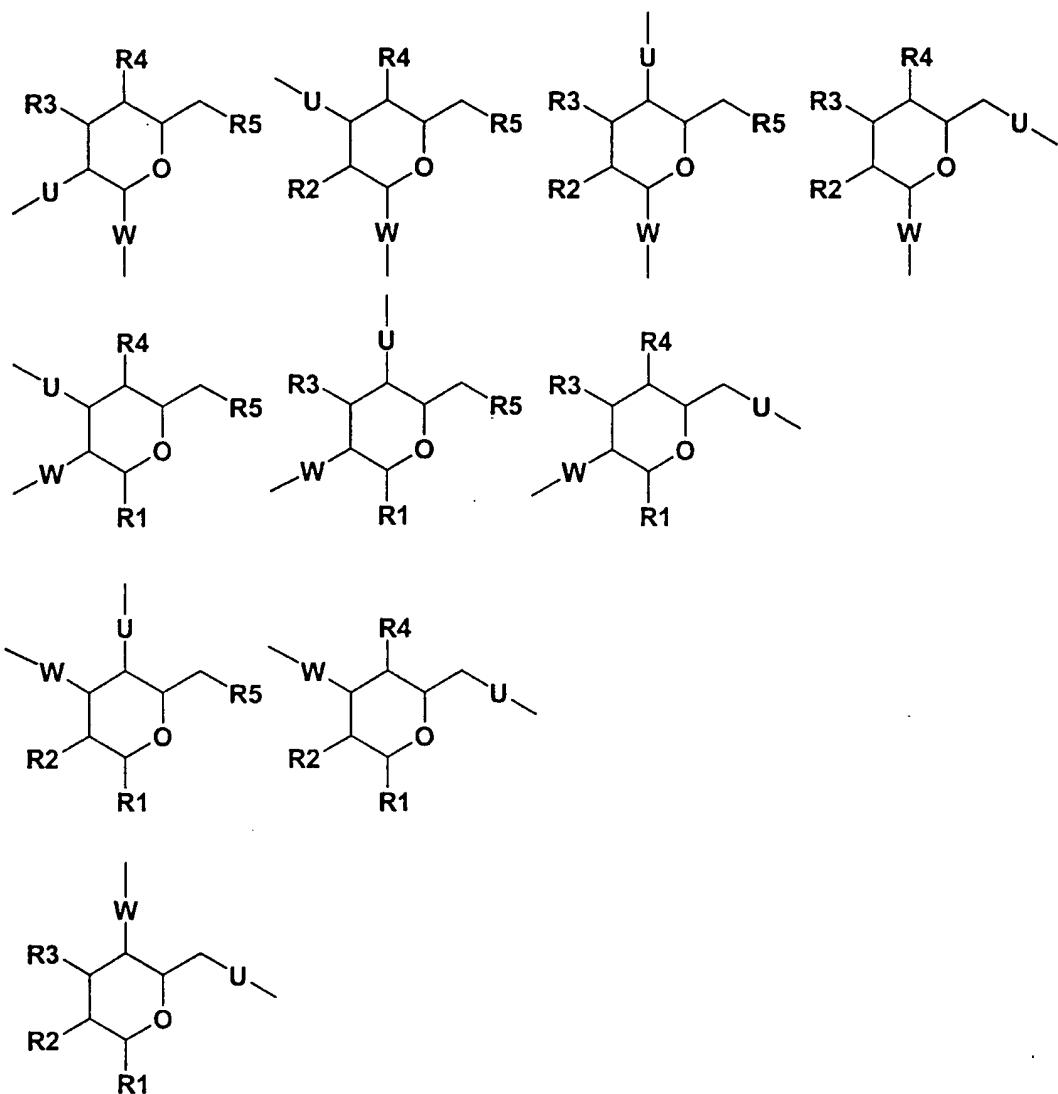
wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

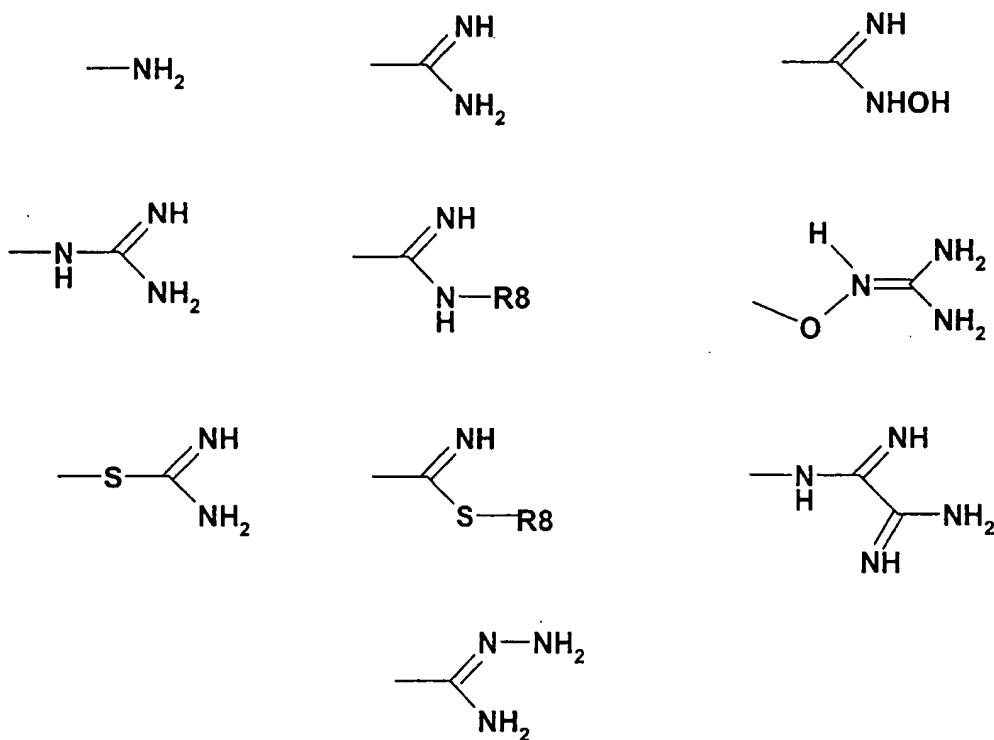
R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,

oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylenedi-oxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,

worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 $-B8-(C(O))_p-B10-X2$, $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$ oder $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$ bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

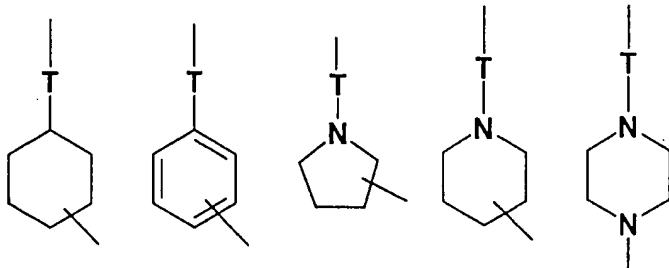
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

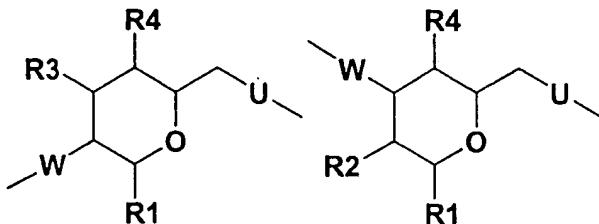
A3 und A4 gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt

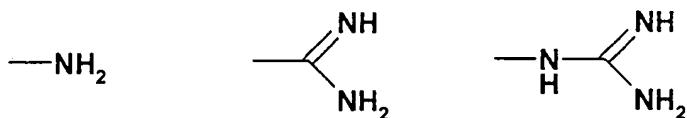


wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,
 R3 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,
 R4 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,
 K1 $-B_7-(C(O))_m-B_9-X_1$, $-B_7-(C(O))_m-B_9-Y_1$ oder $-B_7-(C(O))_m-B_9-Z_1-B_{11}-X_1$ bedeutet,
 K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-X_2$, $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Y_2$ oder $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Z_2-B_{12}-X_2$ bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morphin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyle, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

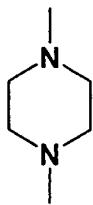
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind solche, worin

A1 und A2 $-C(O)-$ bedeuten,

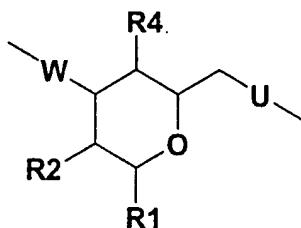
A3 und A4 für



stehen,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)- oder -C(O)-NH- bedeuten,

M den Pyranosebaustein



darstellt, wobei

U und W für -O- (Sauerstoff) stehen,

R1 und R2 Wasserstoff bedeuten, und

R4 Hydroxy oder Benzyloxy bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 jeweils eine Bindung bedeuten,

B7 und B8 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

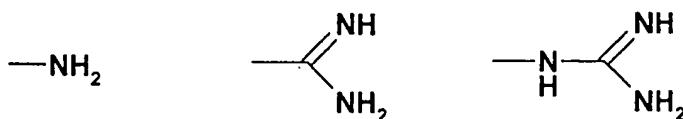
B9 und B10 jeweils eine Bindung bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 Piperid-4-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 4,1-Piperidinylen, 3,6-Indazolylen, 1,4-Phenylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltung a sind

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazincarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazinylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

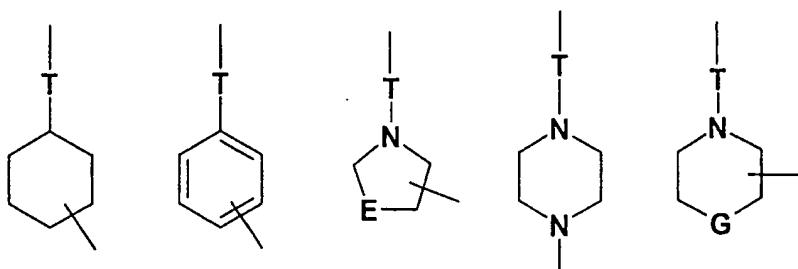
3,6-Di-O-[4-(1-amidino-piperidin-4-ylacetyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-,
-S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-,
-NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

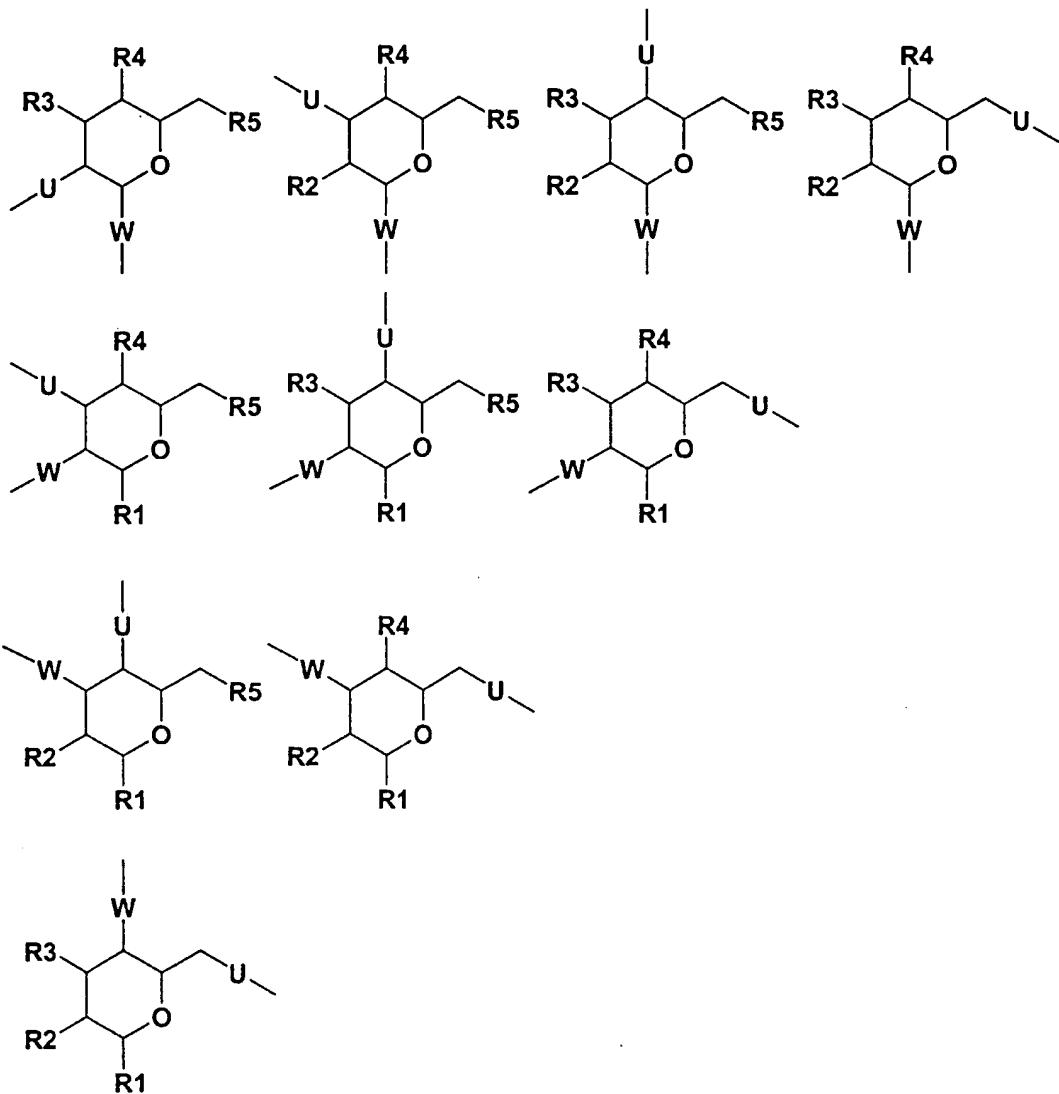
E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-,
-C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,

oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylendi-oxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,

worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

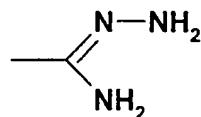
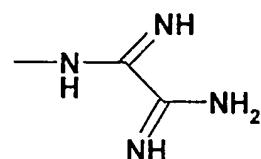
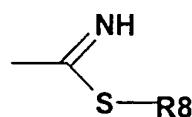
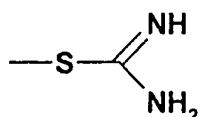
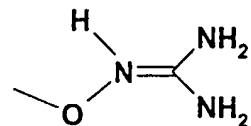
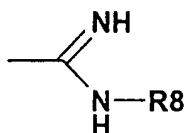
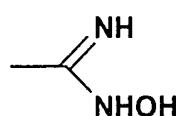
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen oder Heterocycloalkylen zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

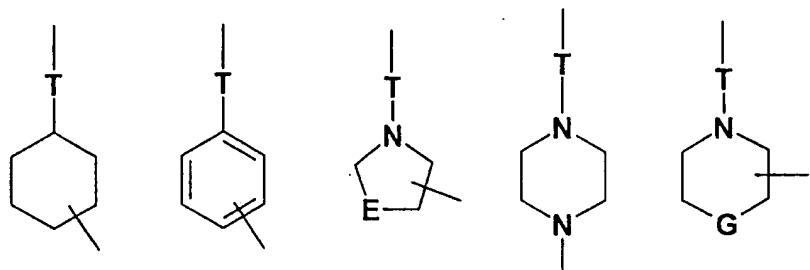
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

sowie die Salze dieser Verbindungen, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung c) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

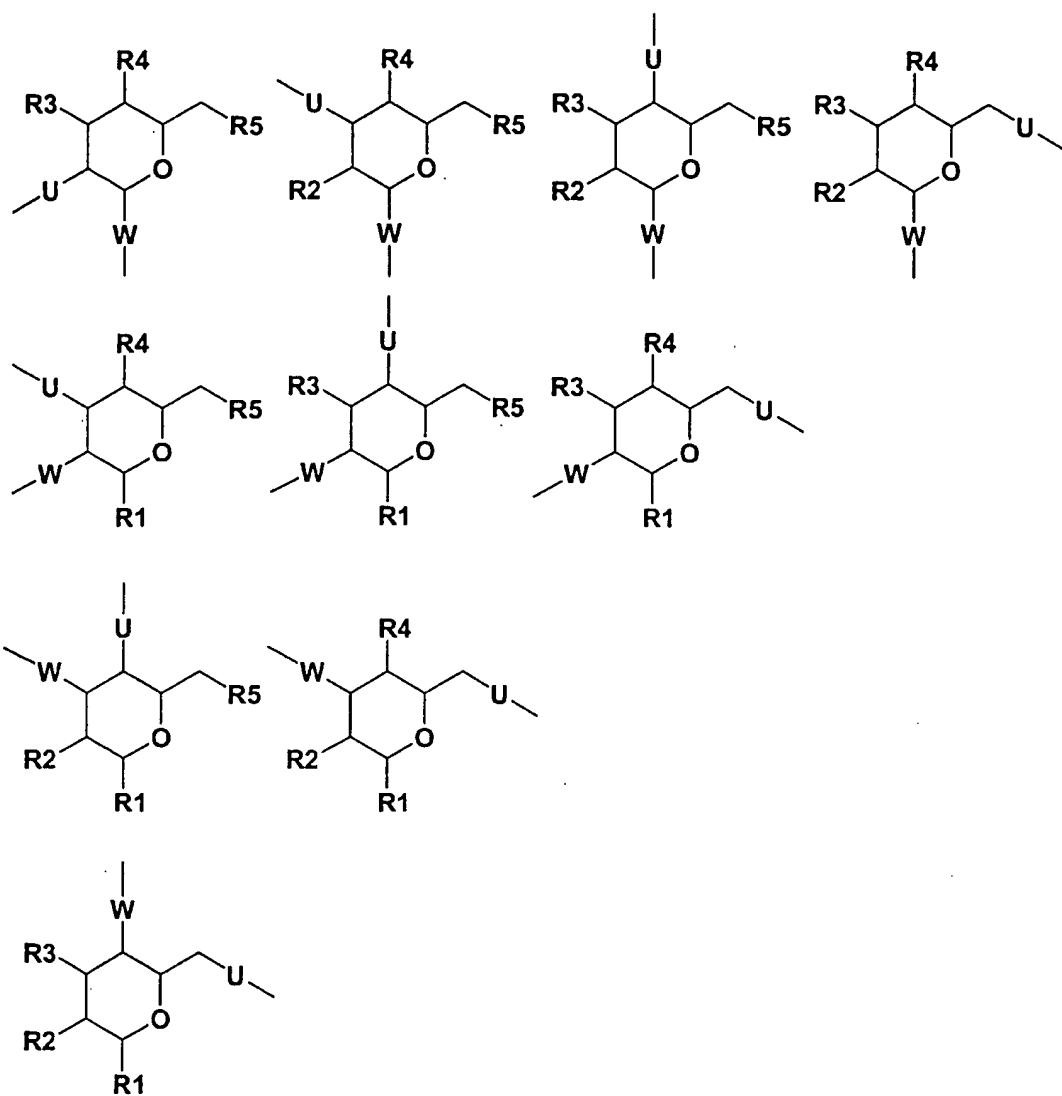
E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
- R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
- oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4, oder R4 und R5) eine Alkylendi-oxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
- worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
- K1 $-B_7-(C(O))_m-B_9-Z_1-B_{11}-X_1$ bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

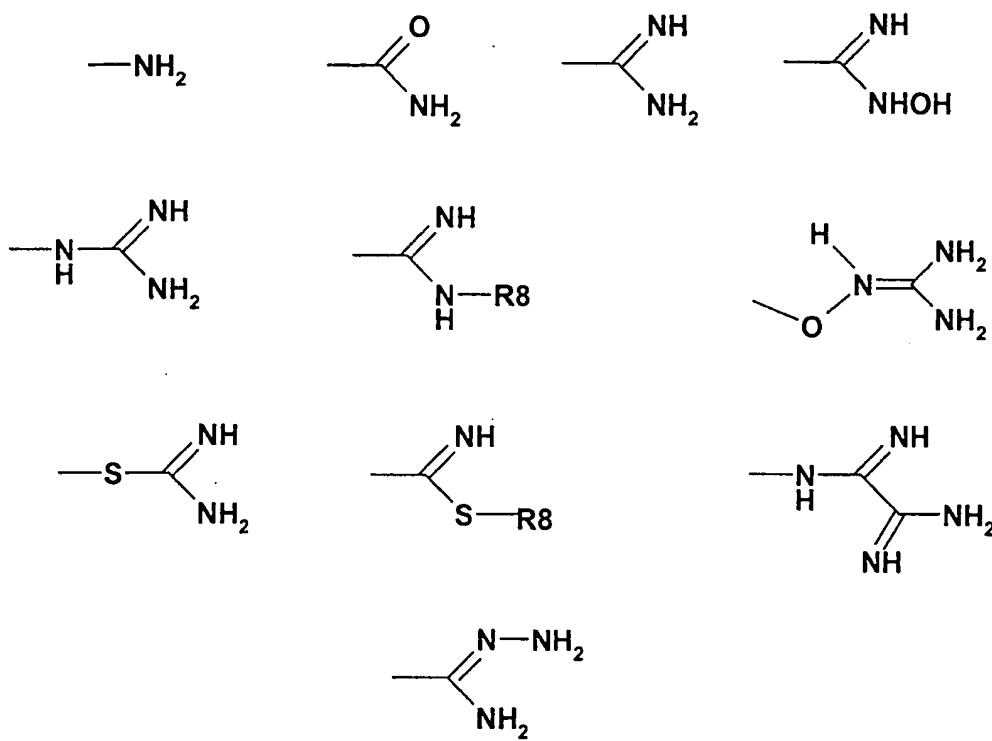
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

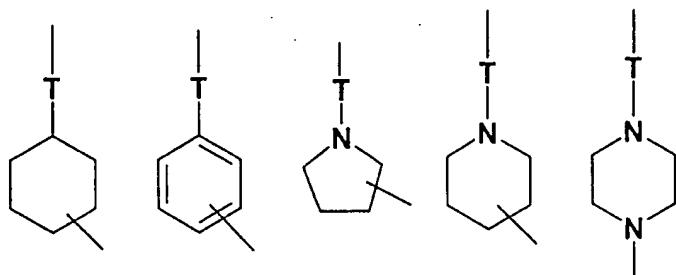
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5,

B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C-(O)O- oder eine Bindung bedeuten,

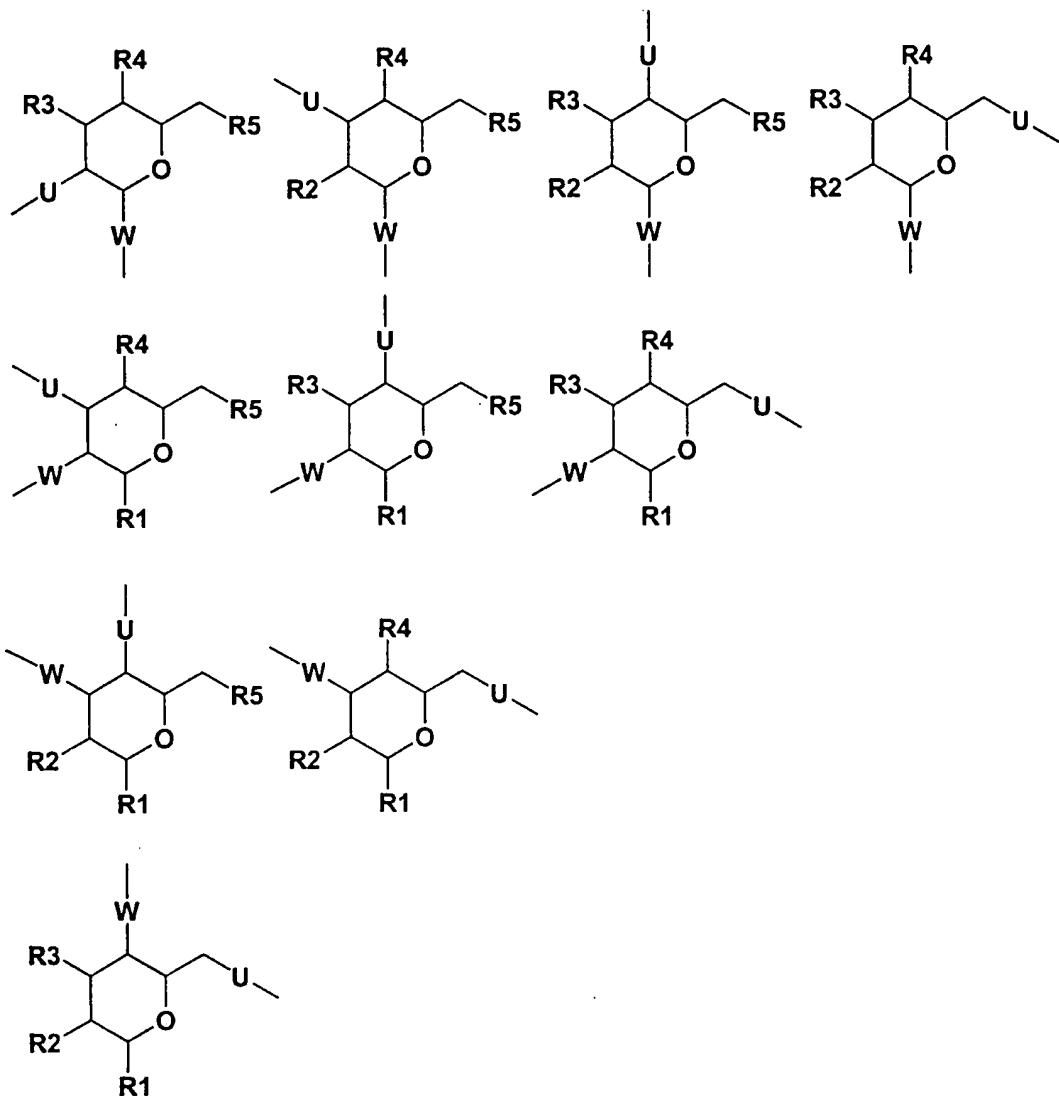
A3 und A4 gleich oder verschieden und ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)O- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R3 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R4 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

K1 $-B_7-(C(O))_m-B_9-Z_1-B_{11}-X_1$ bedeutet,

K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Z_2-B_{12}-X_2$ bedeutet,

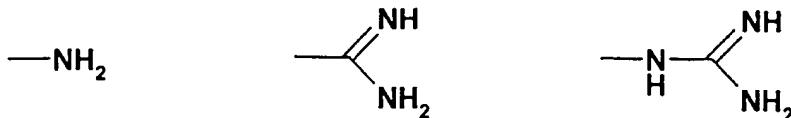
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyleben oder 2,5-Benzofuranylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

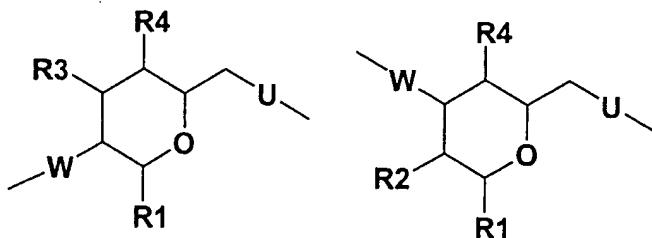
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroarylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9 oder B10 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Weitere hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen oder eine Bindung bedeuten,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder -NH-C(O)-NH- bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Hydroxy oder Benzyloxy bedeutet,

R4 Hydroxy, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

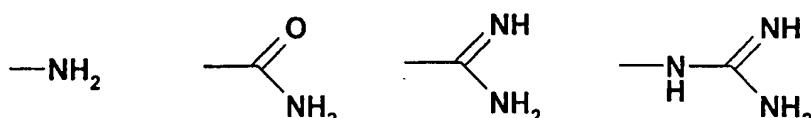
B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidinylen, 3,6-Indazolylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung c sind

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(1-amidinopiperidin-4-ylacetyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

3,6-Di-O-[4-(amidinoindazol-3-ylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

Methyl-2,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

Methyl-2,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[5-(2-aminomethylpyridylcarbonyl)-1-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-N-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-4-oxycarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-di-desoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-trans-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamino-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-amino-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-trans-(aminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-aminobut-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

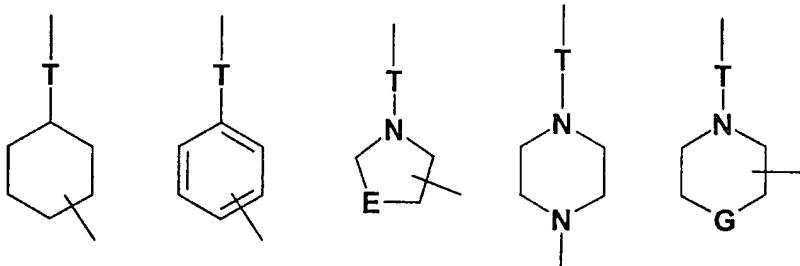
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-(6-amino-pyridin-3-ylmethyaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

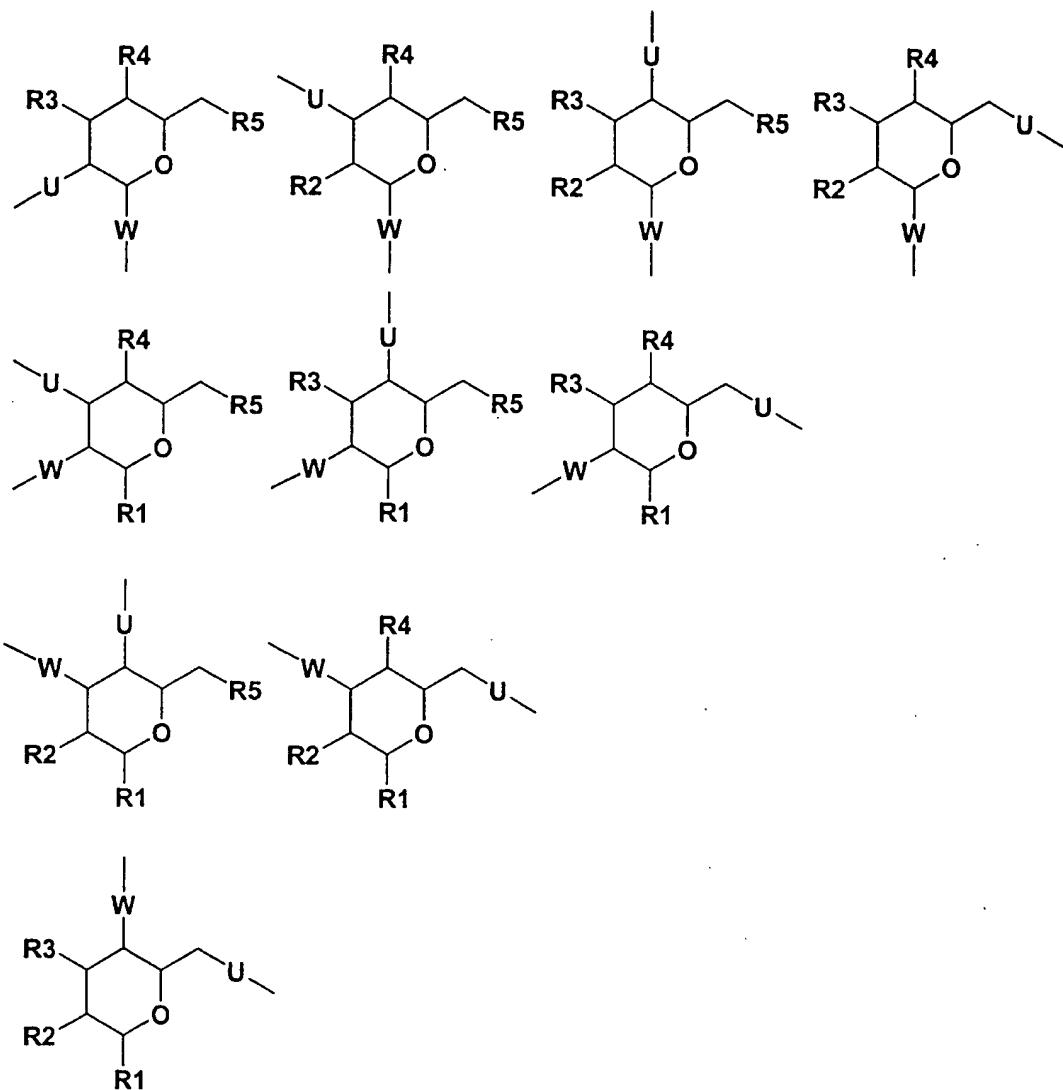
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-{2-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
 sowie die Salze dieser Verbindungen.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung d) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-⁻, -S(O)₂NH-, -NH-S(O)₂⁻, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

- E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),
- G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und
- T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,
- A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,
- M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
- R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
- oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylenedioxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
- worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-Y1 bedeutet,

K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Y_2$ oder $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Z_2-B_{12}-X_2$ bedeutet,

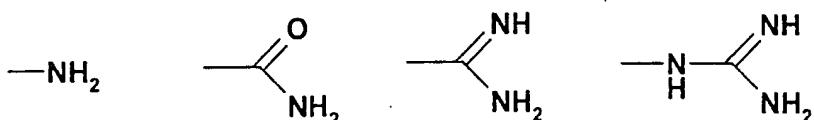
B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X2 aus den nachfolgenden Gruppen ausgewählt ist



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Imidazol-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

Z2 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinyle, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeutet,

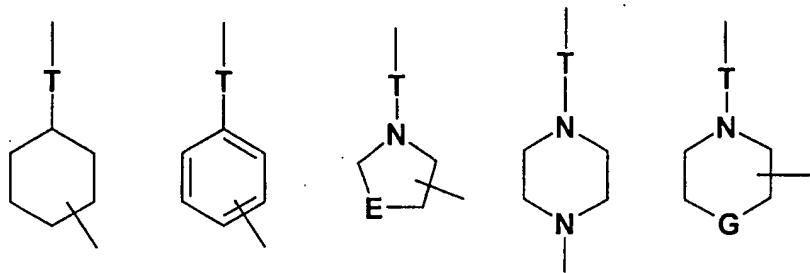
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der Heteroaryle, Heteroarylene, Heterocycloalkyle und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9 oder B10 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung d sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-NH-$, $-O-$ (Sauerstoff), $-S-$ (Schwefel), $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$, $-NH-S(O)_2-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$ oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$ oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

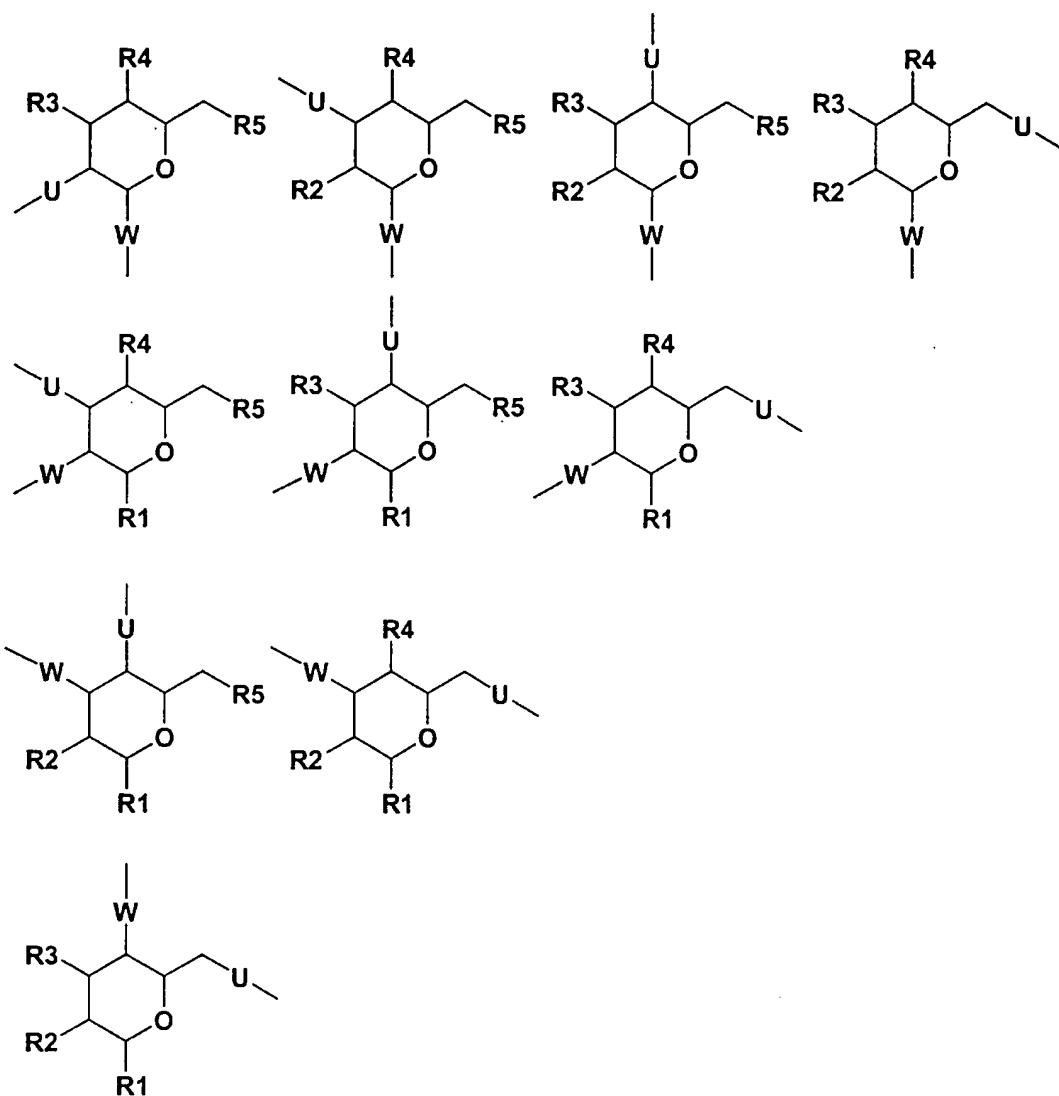
E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-,
-C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
- R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
- R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
- oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4, oder R4 und R5) eine Alkylendioxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
- worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
- K1 -B7-(C(O))_m-B9-Y1 bedeutet,

K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Y_2$ bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Pyrrolidin-2-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, Pyridazin-4-yl, Indol-3-yl oder Morpholin-2-yl bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

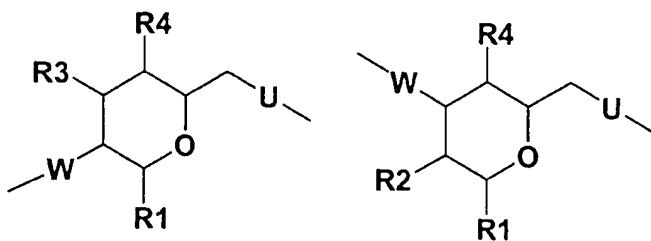
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der Heteroaryle und Heterocycloalkyle und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9 oder B10 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Weitere hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung d sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-O-$ oder eine Bindung bedeuten, A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen 1,3-Phenylen oder eine Bindung bedeuten,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$ oder $-NH-C(O)-NH-$ bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für $-O-$ (Sauerstoff) oder $-NH-$ stehen,

R1 Wasserstoff, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Hydroxy oder Benzyloxy bedeutet,

R4 Hydroxy, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

K1 $-B_7-(C(O))_m-B_9-Y_1$ bedeutet,

K2 $-B_8-(C(O))_p-B_{10}-Z_2-B_{12}-X_2$ bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

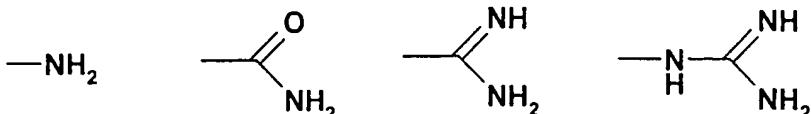
B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
B12 eine Bindung oder Methylen bedeutet,

m = 0 bedeutet,

p = 0 bedeutet,

X2 aus den nachfolgenden Gruppen ausgewählt ist



Y1 Imidazol-1-yl bedeutet,

Z2 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidinylen, 3,6-Indazolylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeutet,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle und Heteroarylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9 oder B10 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Ausgestaltung d sind

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

sowie die Salze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel I setzen sich aus einer Vielzahl divalenter Bausteine (M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, Z1 und Z2) zusammen. Ihre Synthese kann grundsätzlich ausgehend von jedem dieser Bausteine erfolgen. Bei weitgehend symmetrisch aufgebauten Verbindungen der Formel I bietet sich der Aufbau beginnend vom Pyranosebaustein M an, während bei überwiegend unsymmetrischen Verbindungen der Formel I die Synthese ausgehend von einem der Endgruppen K1 oder K2 vorteilhaft sein kann.

Die Verknüpfung der Bausteine erfolgt dabei immer nach dem gleichen, dem Fachmann an sich bekannten Muster.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die Verbindungen der Formel I entweder Baustein für Baustein aufgebaut werden können, oder daß zunächst größere aus mehreren Einzelbausteinen bestehende Fragmente erstellt werden können, die anschließend zum Gesamt molekül zusammengesetzt werden.

Aufgrund der Bedeutungen, die die einzelnen Bausteine der Verbindungen der Formel I annehmen können, treten in den Verbindungen der Formel I Amino- [-NH-], Ether [-O-], Thioether [-S-], Keto- [-C(O)-], Sulfonyl- [-S(O)₂-], Ester- [-O-C(O)-, -C(O)-O-], Amid- [-C(O)-NH-, -NH-C(O)-], Sulfonamid [-SO₂-NH-, -NH-SO₂-], Carbamat- [-NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-], Carbamid- [-NH-C(O)-NH-] oder Carbonatbrücken [-O-C(O)-O-] auf.

Die Art und Weise, wie solche Brücken hergestellt werden, sind dem Fachmann an sich bekannt, geeignete Methoden und Ausgangsverbindungen zu ihrer Herstellung werden beispielsweise in March, Advanced Organic Chemistry , Reactions, Mechanisms and Structure, Third Edition, 1985, John Wiley & Sons beschrieben.

Ether- und Thioetherbrücken können beispielsweise nach der Methode von Williamson hergestellt werden.

Ketobrücken können beispielsweise als Bestandteil größerer Bausteine, wie z. B. dem 1,3-Dichloraceton eingeführt werden.

Sulfonylbrücken können beispielsweise durch Oxidation von Thioetherbrücken erhalten werden.

Für den Aufbau von Esterbrücken ist eine Vielzahl von Methoden bekannt. Beispielhaft genannt sei hier die Umsetzung von Säuren mit Alkoholen, vorzugsweise unter Verwendung von H₂SO₄ oder p-Toluolsulfinsäure als Katalysator; oder unter Zugabe eines wasserentziehenden Mittels, wie zum Beispiel Molekularsieb oder einem Carbodiimid. Des Weiteren kann hier die Umsetzung von Säurechloriden mit Alkoholen genannt werden.

Auch für die Darstellung von Amidbrücken gibt es eine Vielzahl bekannter Methoden. Als Beispiel sei hier die Umsetzung von Säurechloriden mit primären oder sekundären Aminen genannt. Des Weiteren sei auch auf all die Methoden verwiesen, die für die Peptidchemie entwickelt wurden. Entsprechend lassen sich aus Sulfonsäurechloriden und primären oder sekundären Aminen Sulfonamidbrücken aufbauen.

Carbamatbrücken können z. B. durch Reaktion von Chlorkohlensäureestern mit Aminen hergestellt werden. Die Chlorkohlensäureester ihrerseits können aus Alkoholen und Phosgen aufgebaut werden. Eine weitere Variante zum Aufbau von Carbamatbrücken stellt die Addition von Alkoholen an Isocyanate dar.

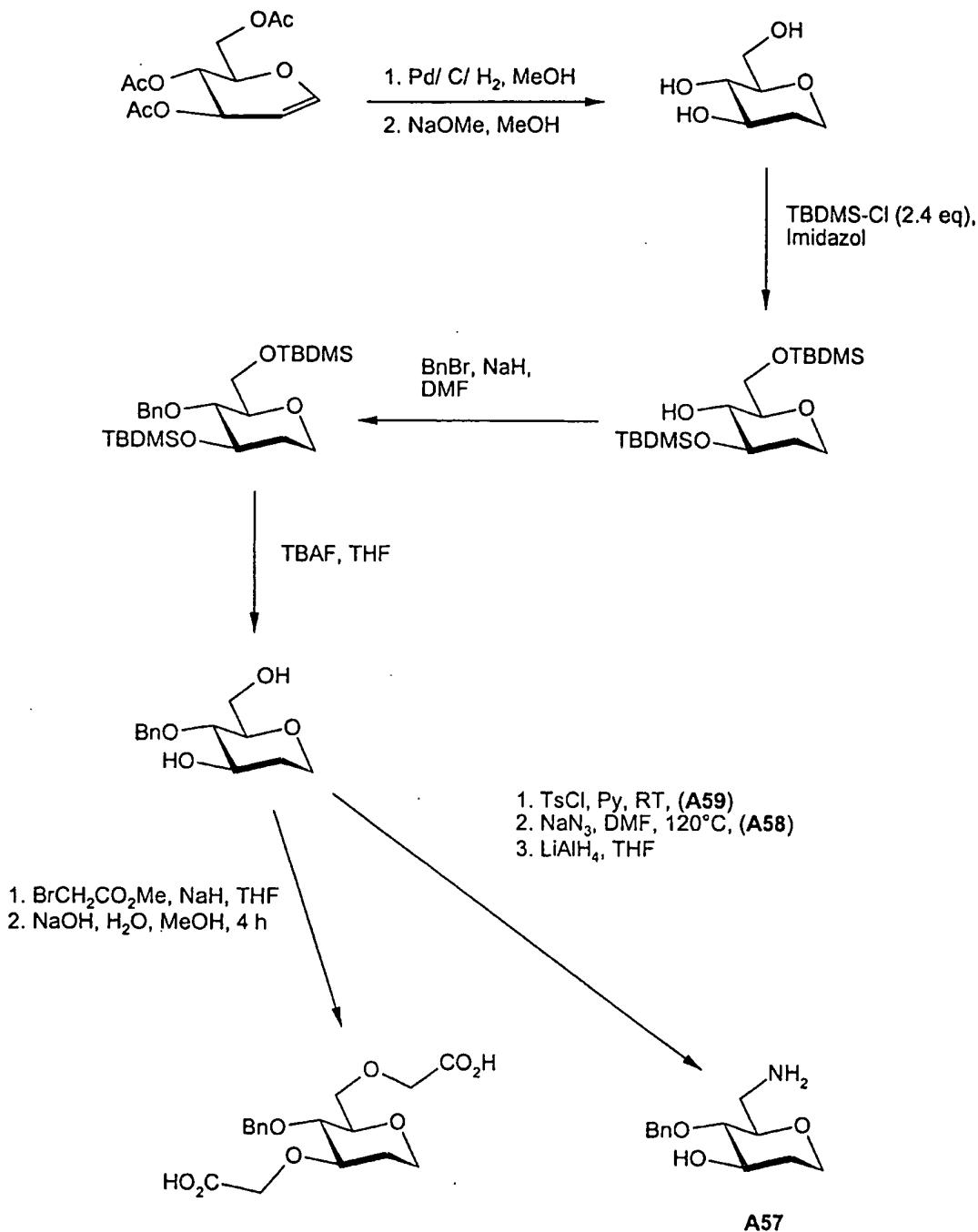
Ähnlich wie bei den Carbamatbrücken können ausgehend von Chlorkohlensäureestern durch Umsetzung mit Alkoholen (anstatt Aminen) Carbonatbrücken hergestellt werden.

Carbamidbrücken lassen sich z. B. durch die Reaktion von Isocyanaten mit Aminen herstellen.

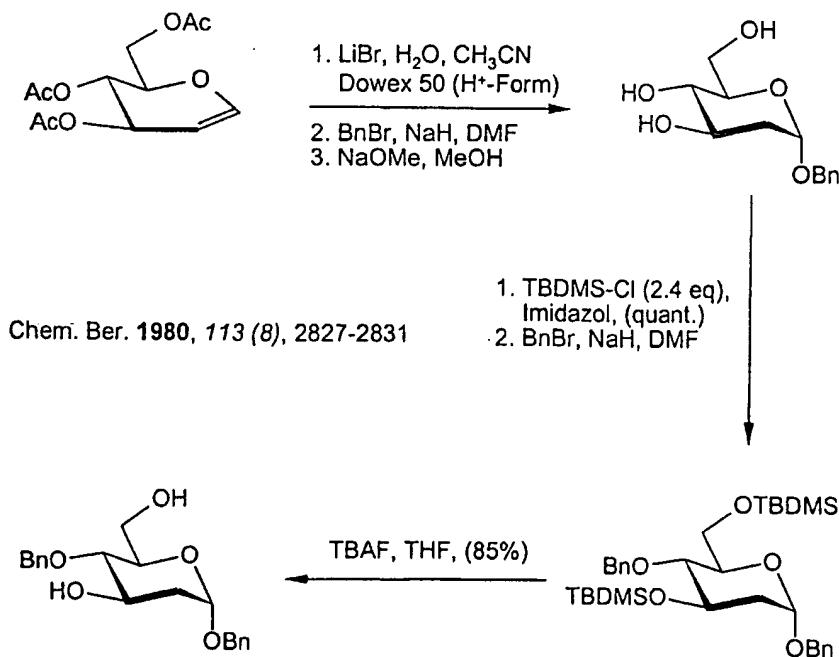
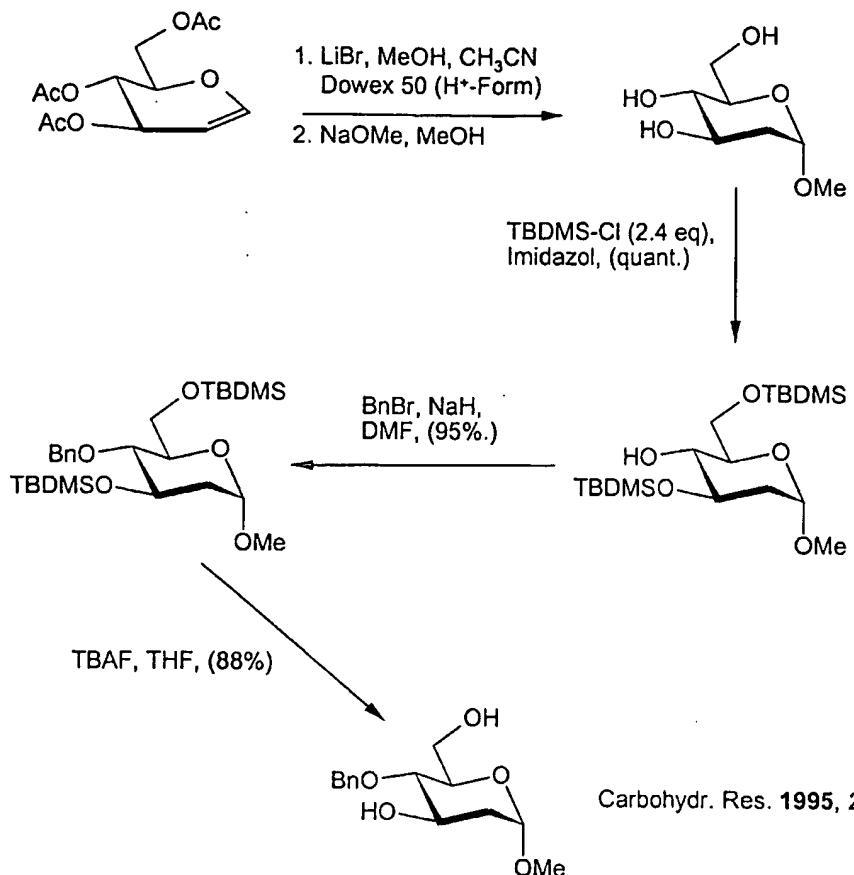
Die Herstellung von Verbindungen der Formel I sei exemplarisch an Hand der nachfolgenden Reaktionsschemata aufgezeigt. Weitere Verbindungen der Formel I können analog oder unter Anwendung der oben aufgeführten, dem Fachmann an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Reaktionsschemata 1, 2 und 3 zeigen die Synthese beispielhafter Pyranosebausteine M. Die Reaktionsschemata 4 bis 25 zeigen beispielhaft die Herstellung von Verbindungen der Formel I.

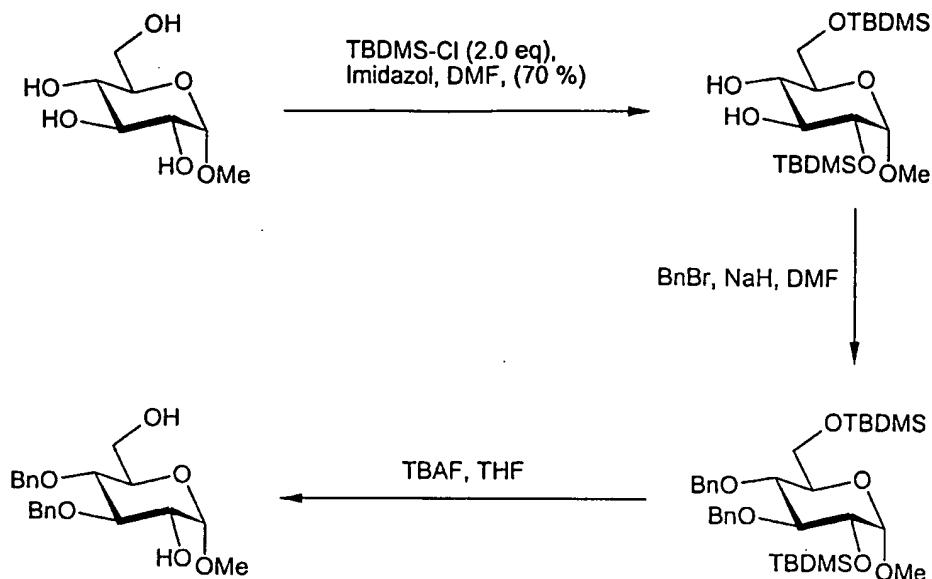
Reaktionsschema 1:



Reaktionsschema 2:

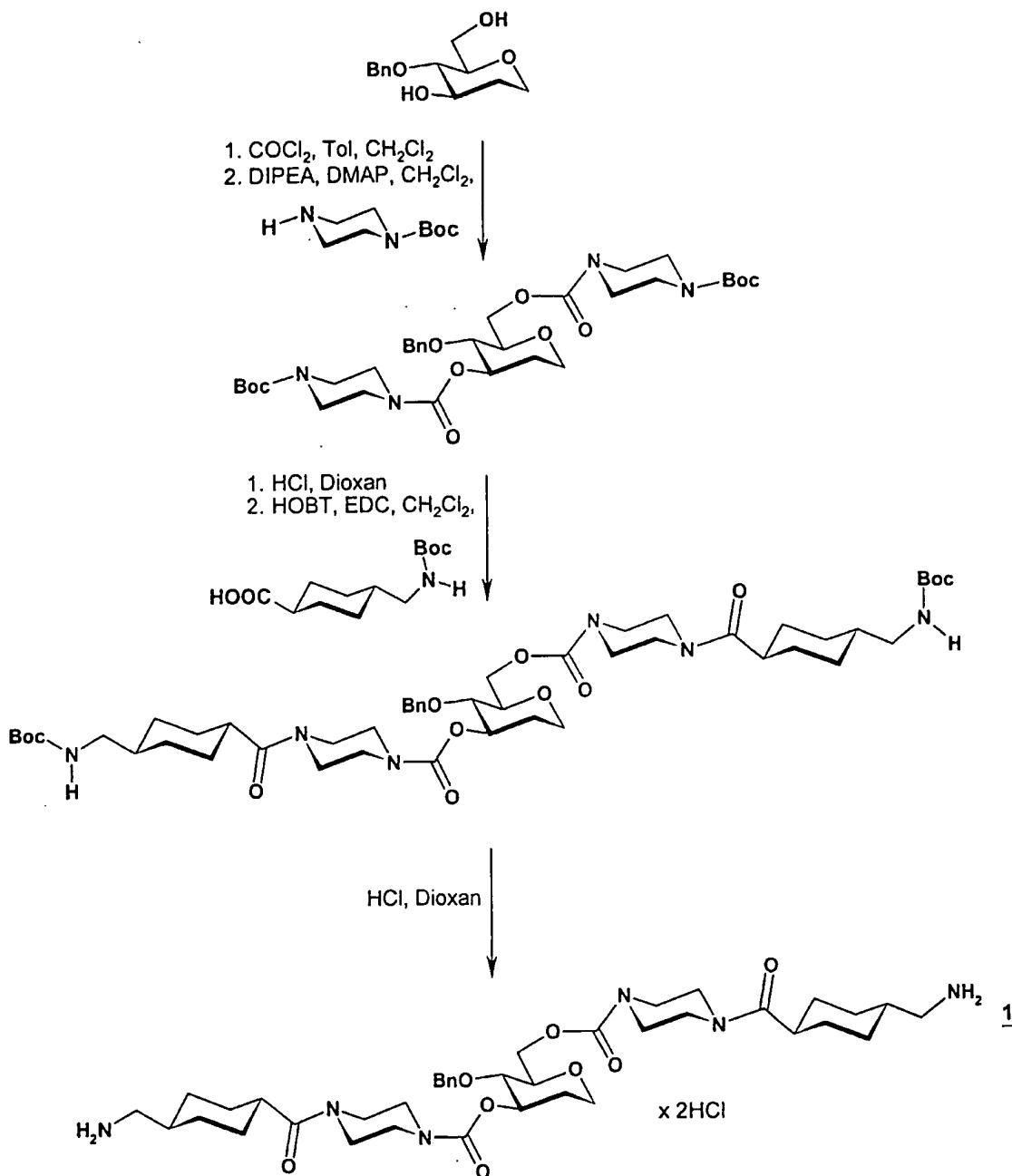


Reaktionsschema 3:

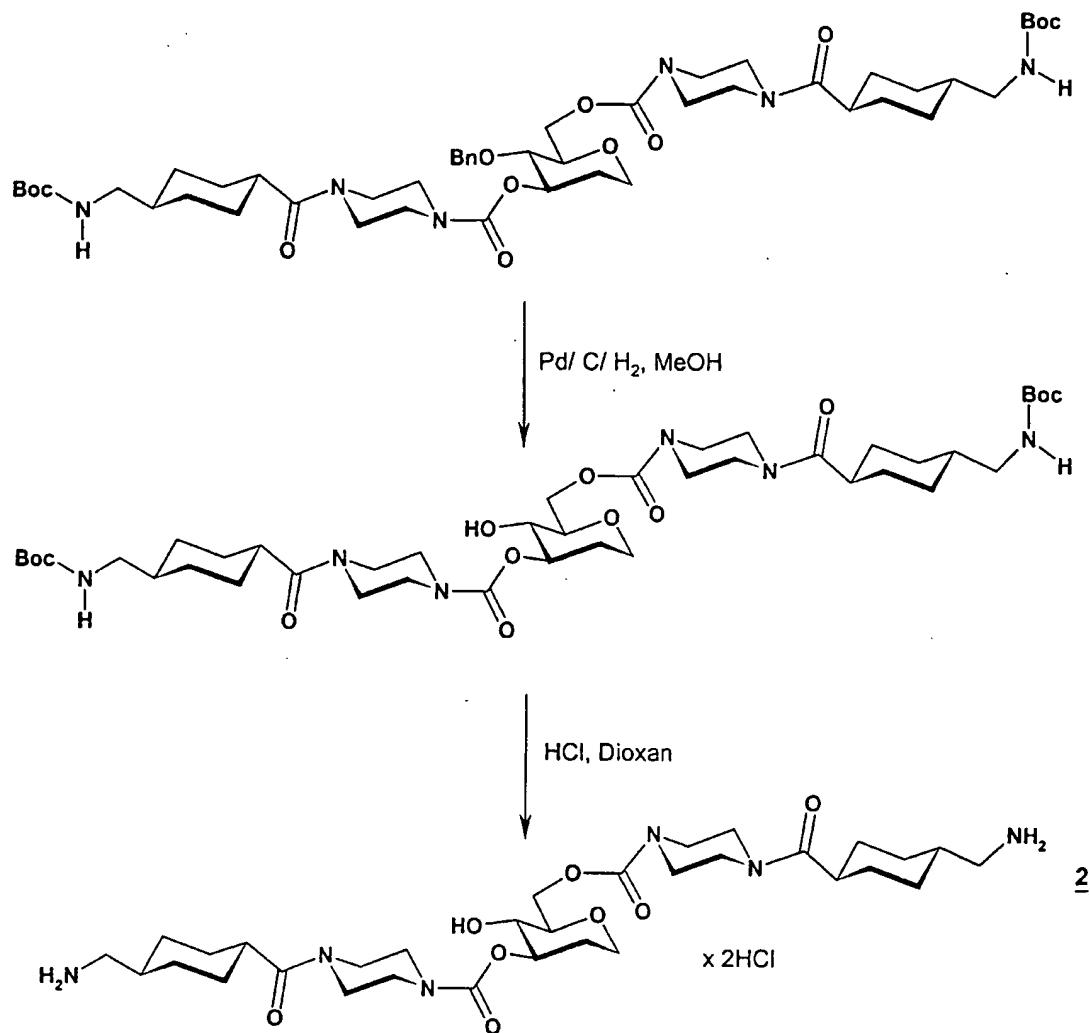


Bull. Chem. Soc. Jpn. 1983, 56 (4), 1171-1175
Tetrahedron Lett. 1984, 25 (36), 4029-4032
Carbohydr. Res. 1982, 102, 207-216

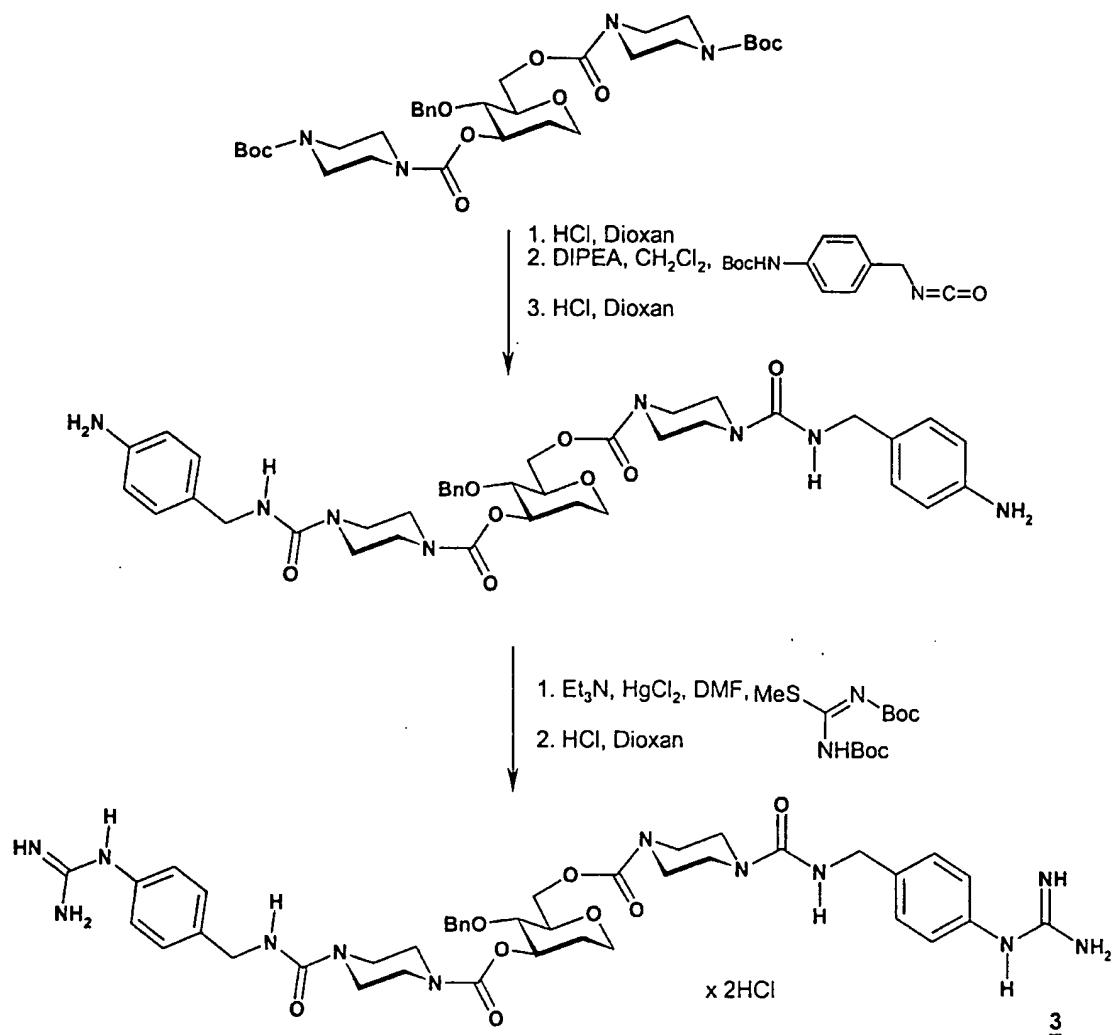
Reaktionsschema 4:



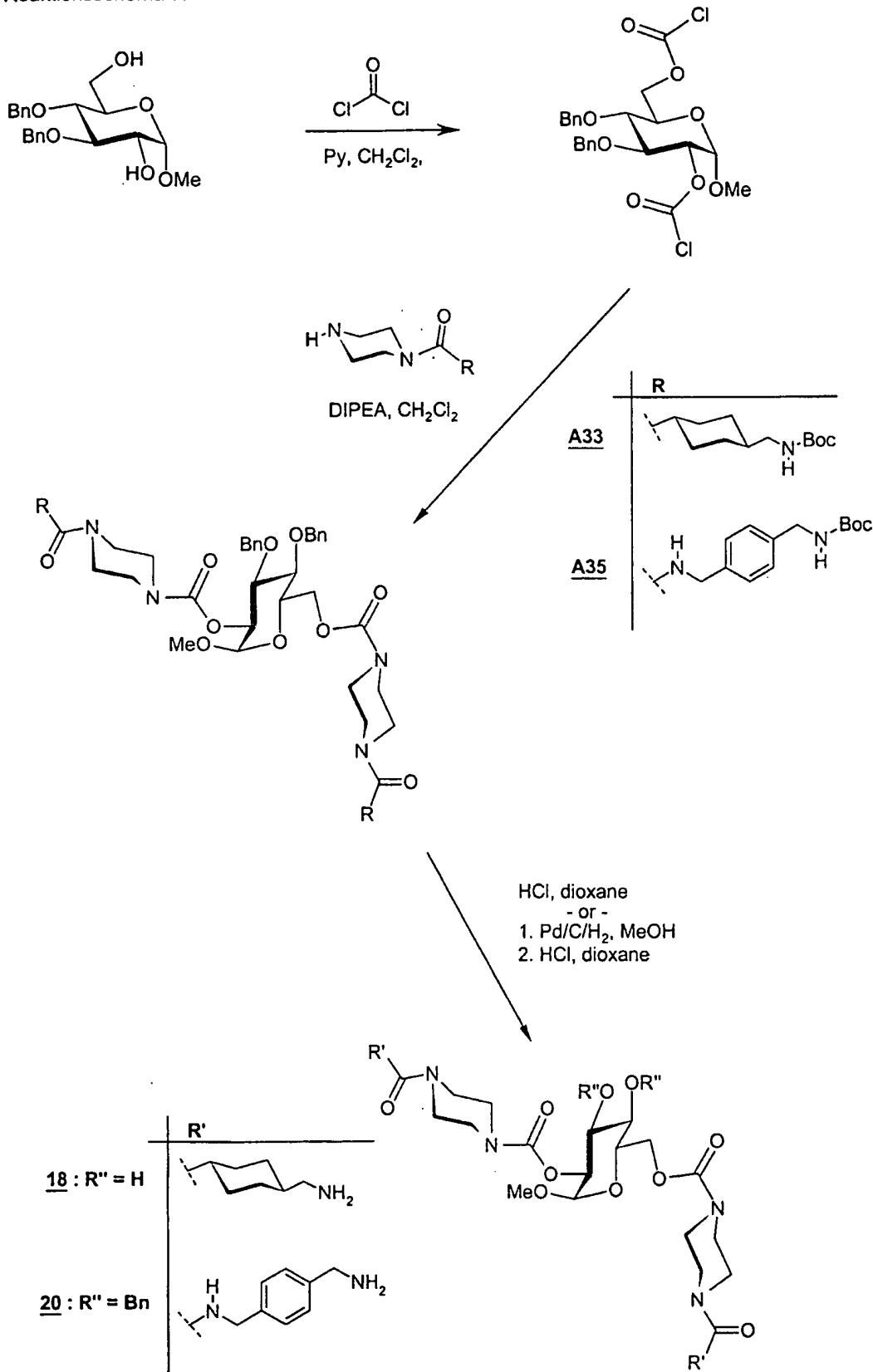
Reaktionsschema 5:



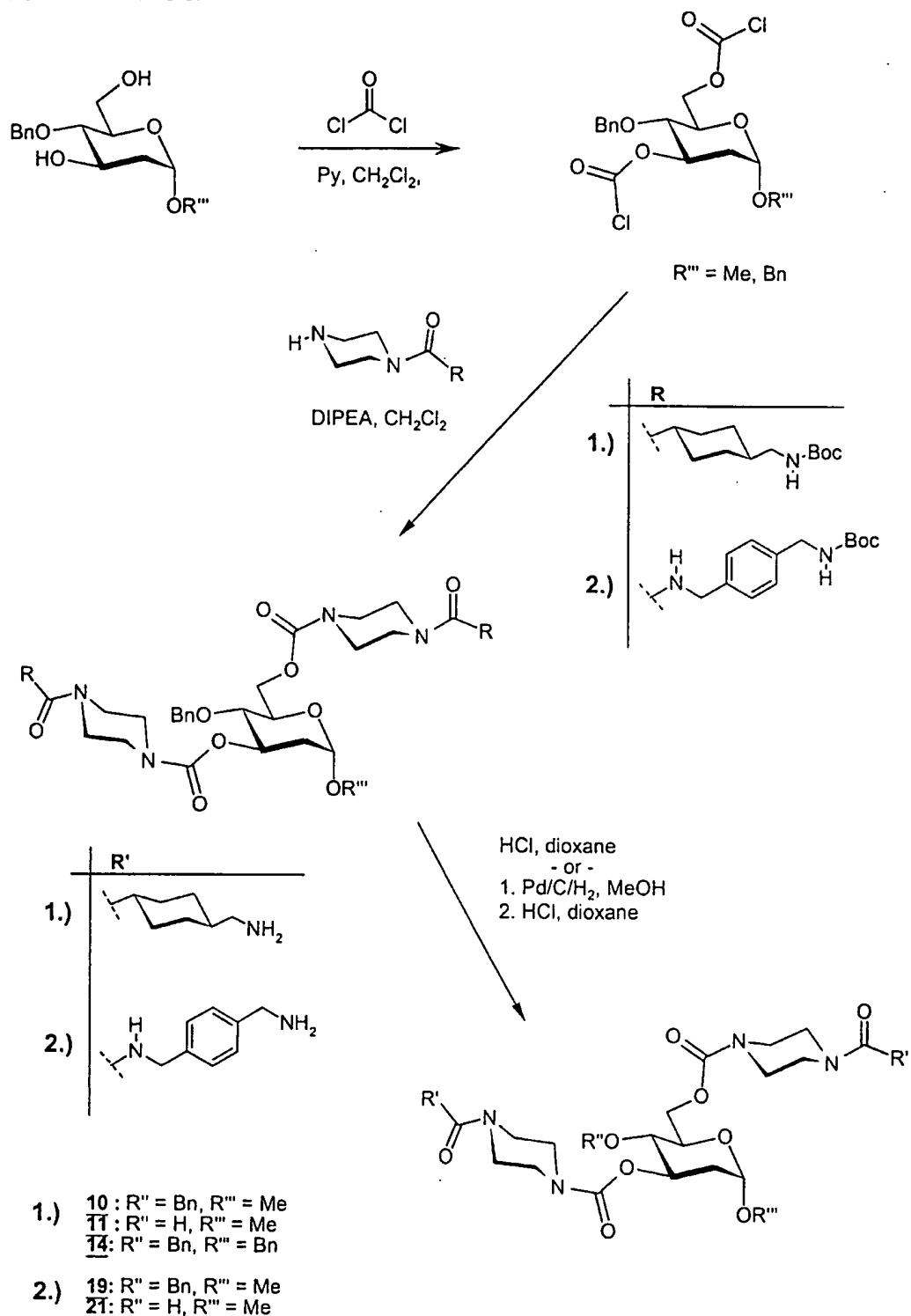
Reaktionsschema 6:



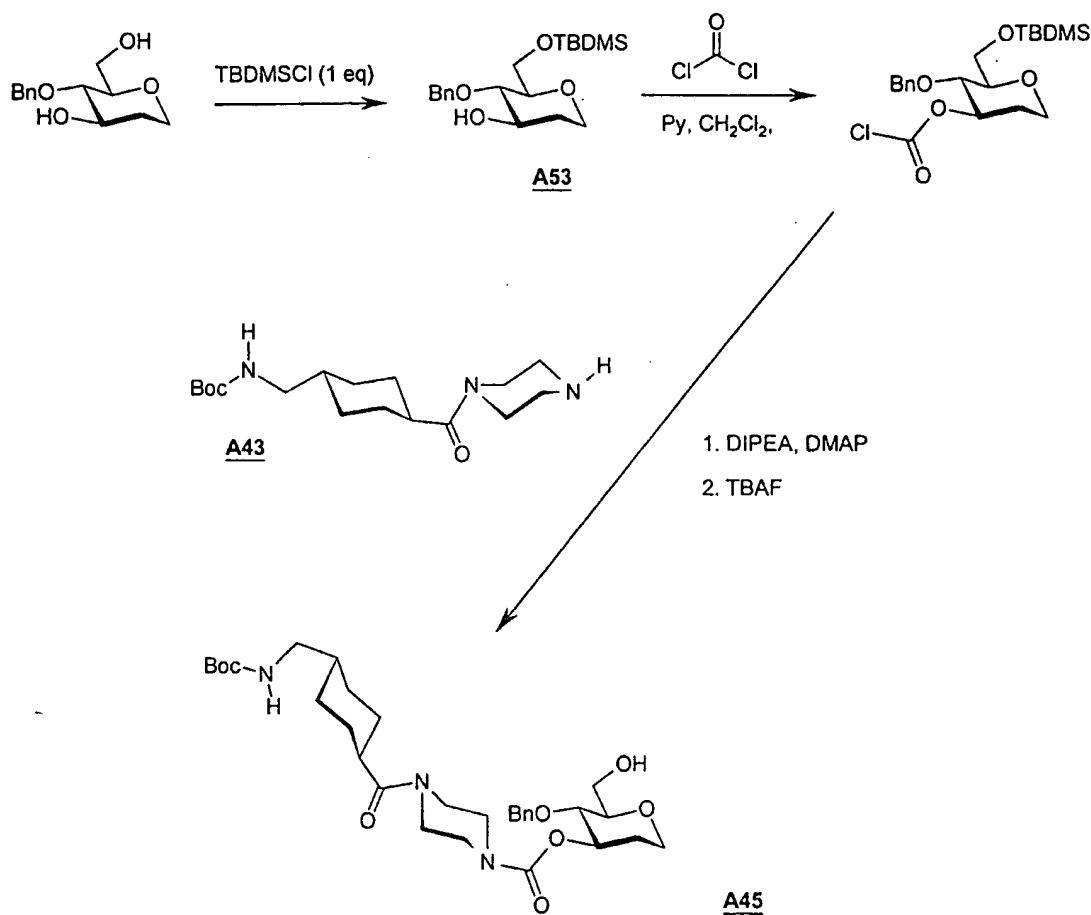
Reaktionsschema 7:



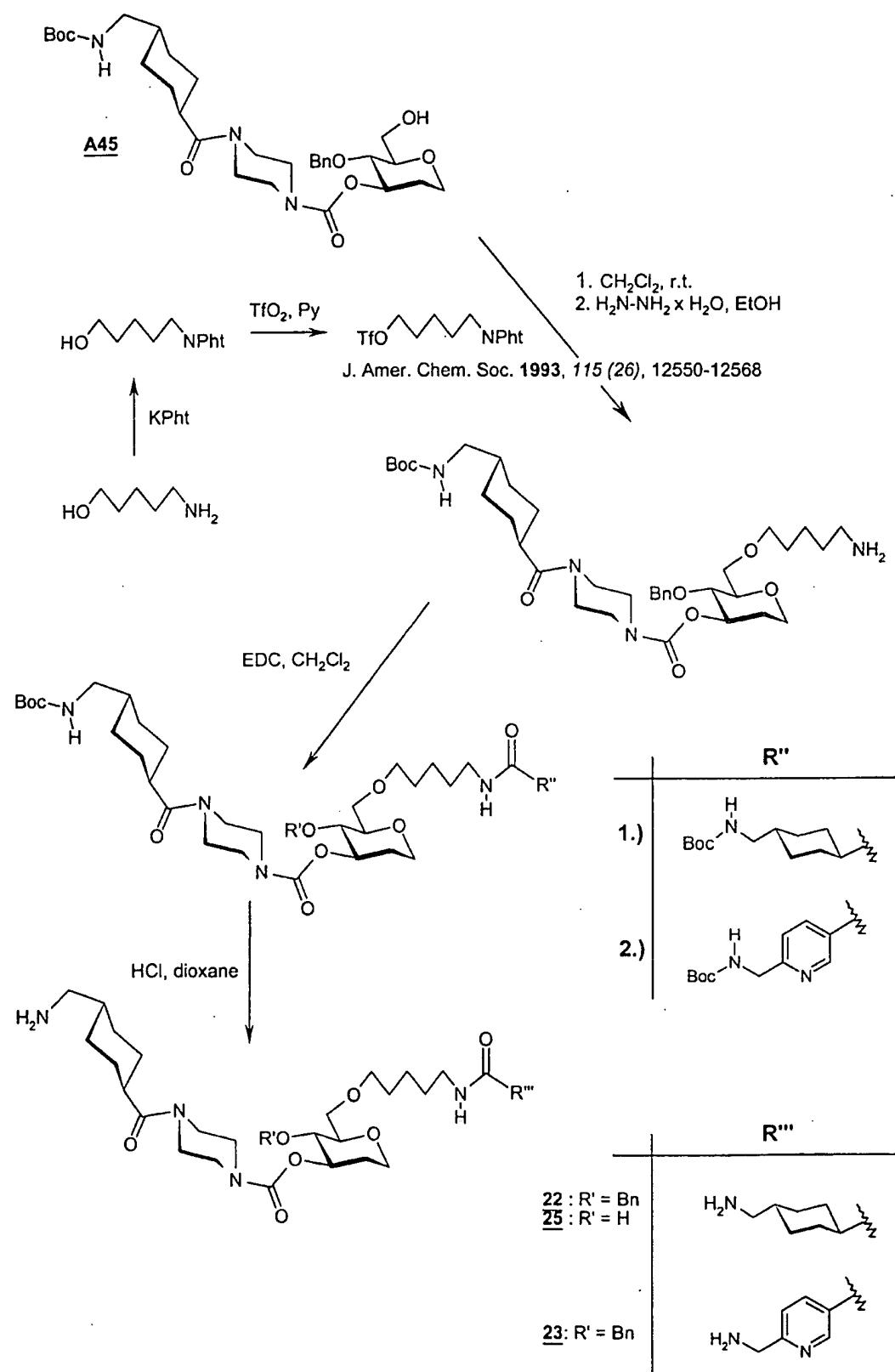
Reaktionsschema 8:



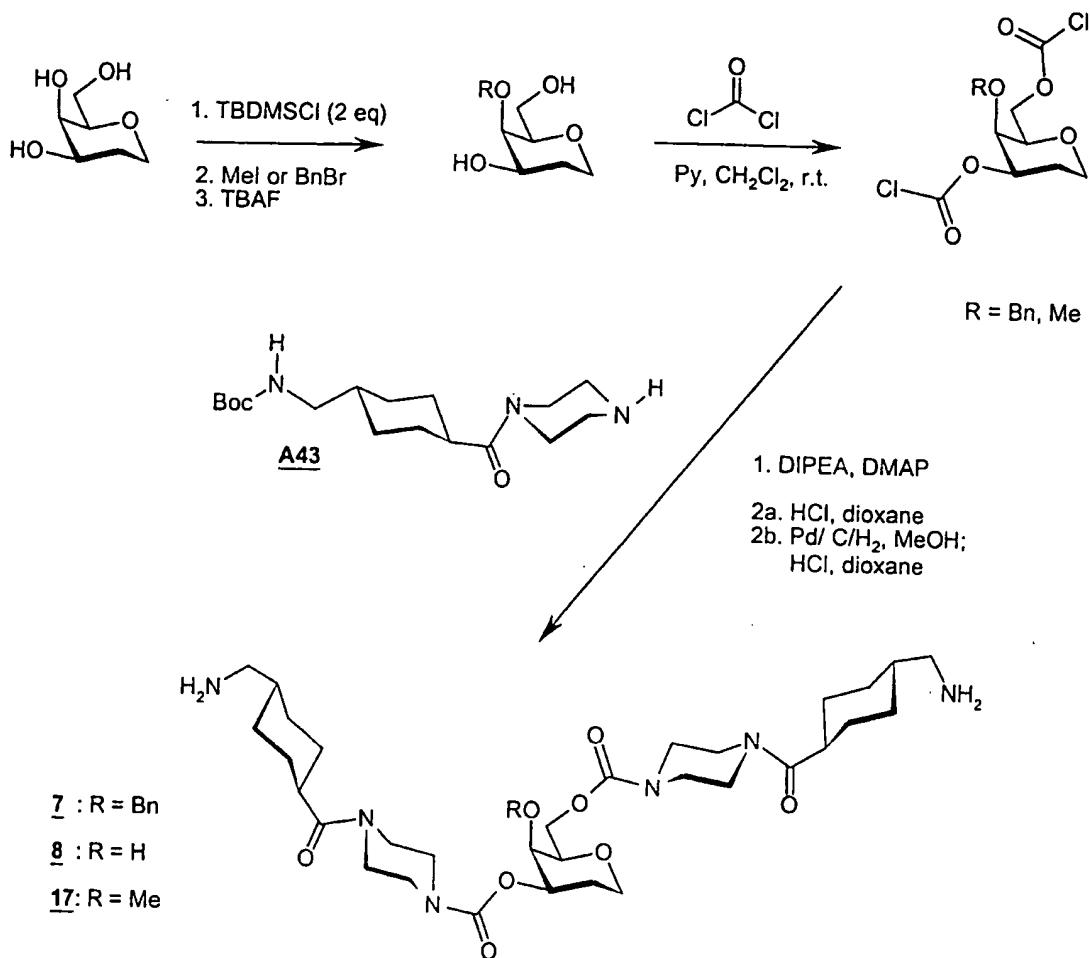
Reaktionsschema 9:



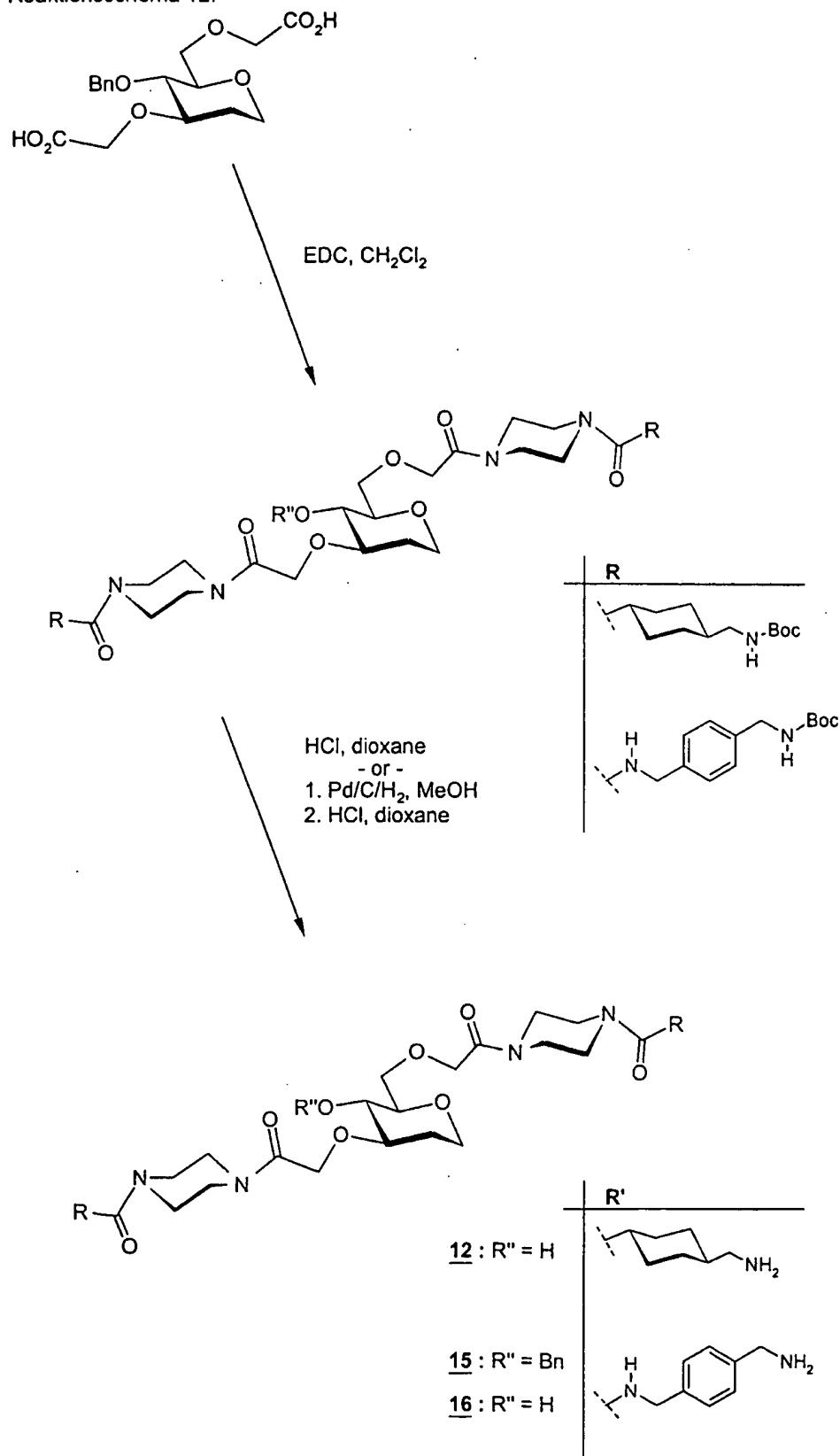
Reaktionsschema 10:



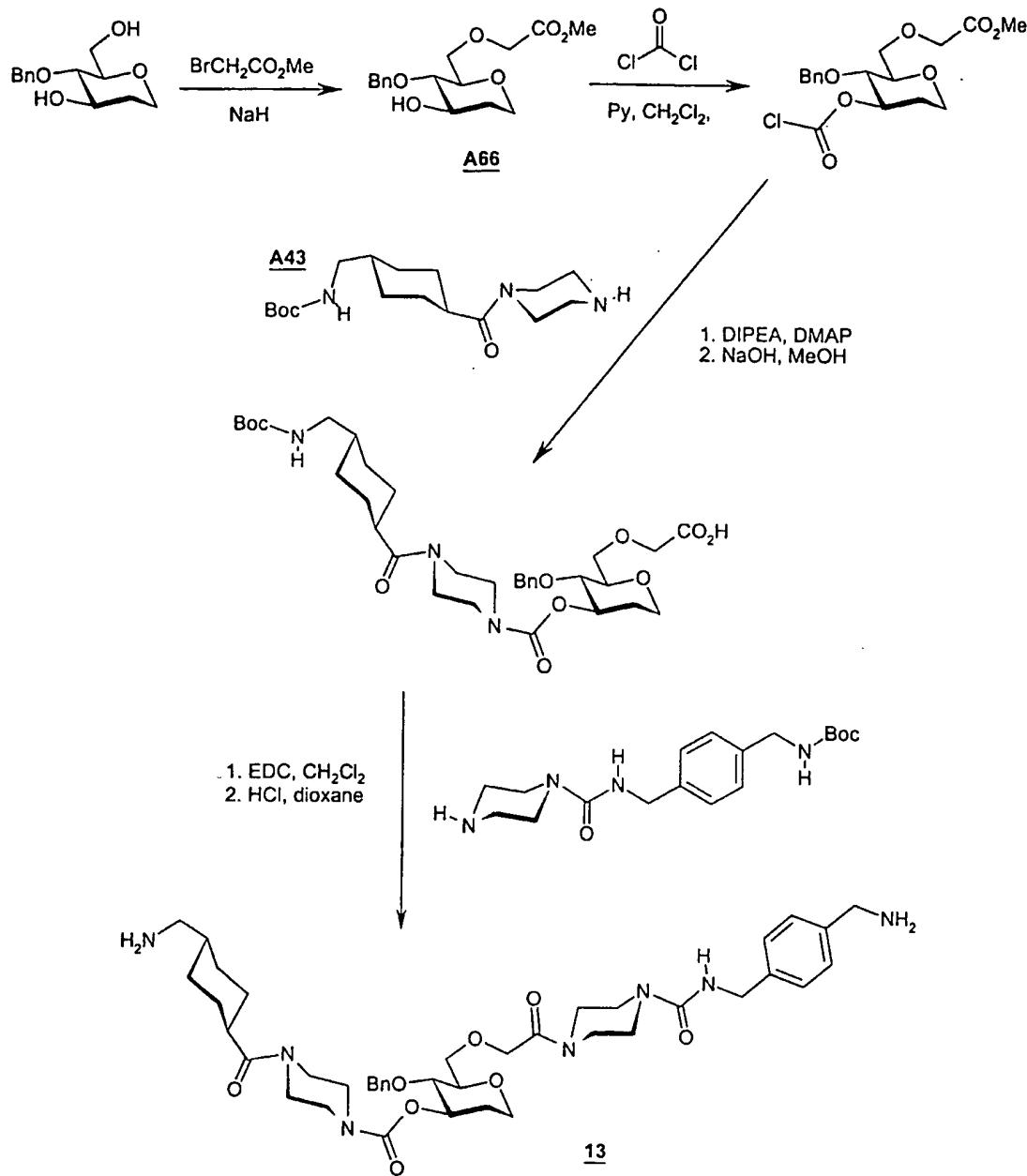
Reaktionsschema 11:



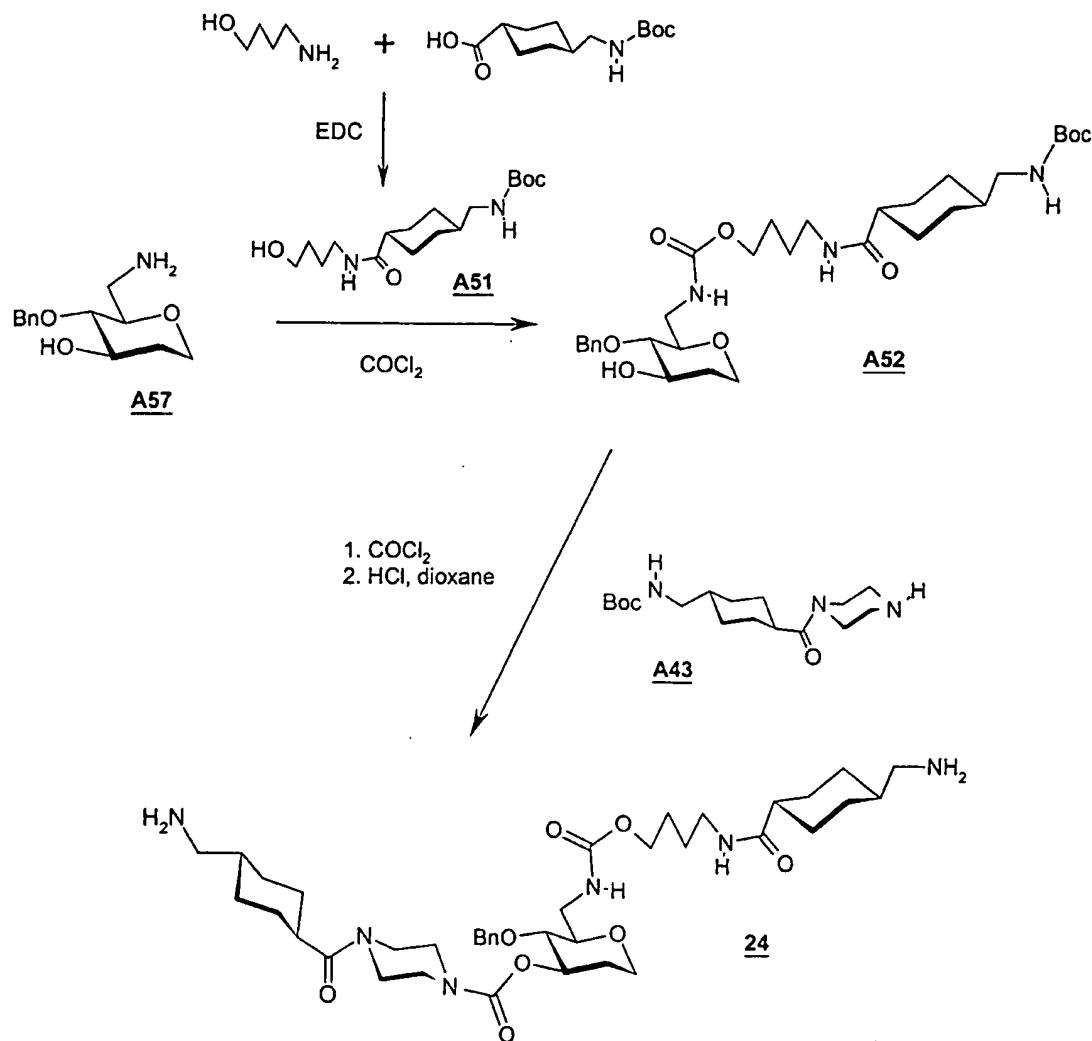
Reaktionsschema 12:



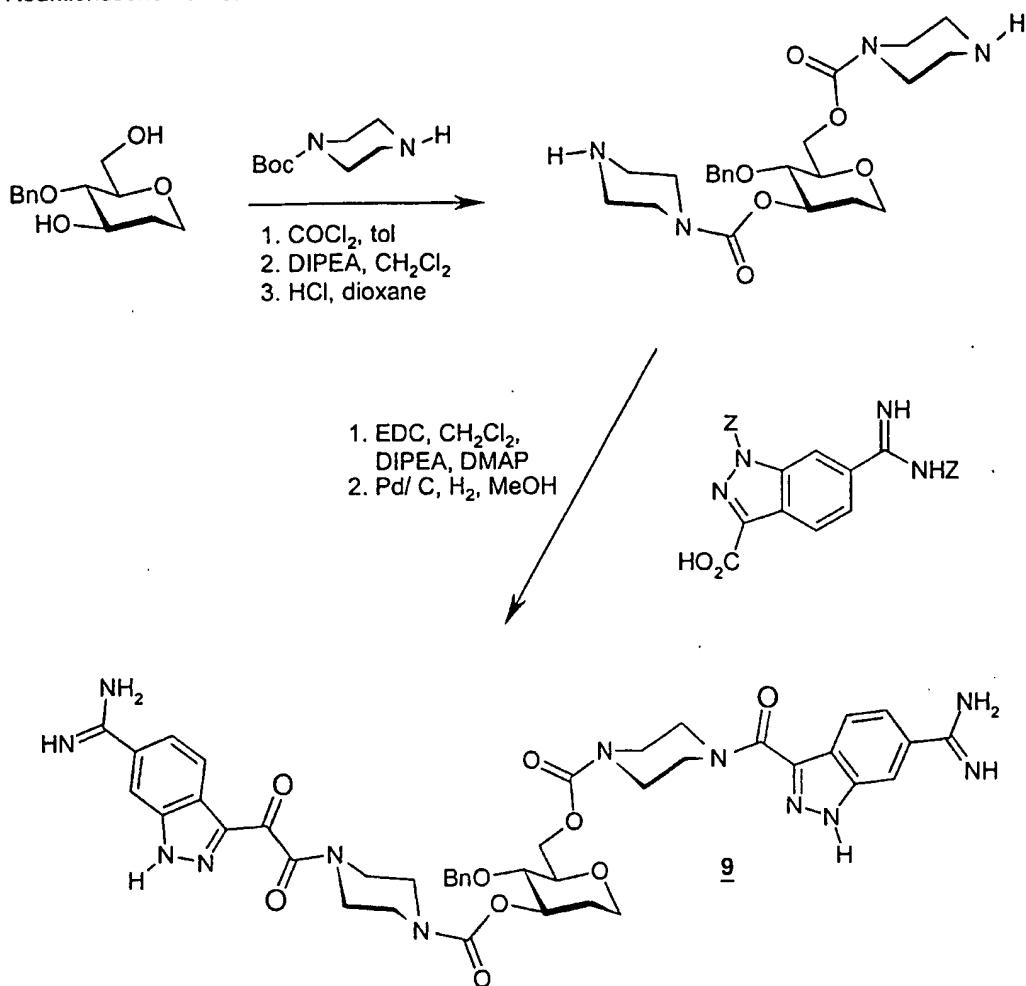
Reaktionsschema 13:



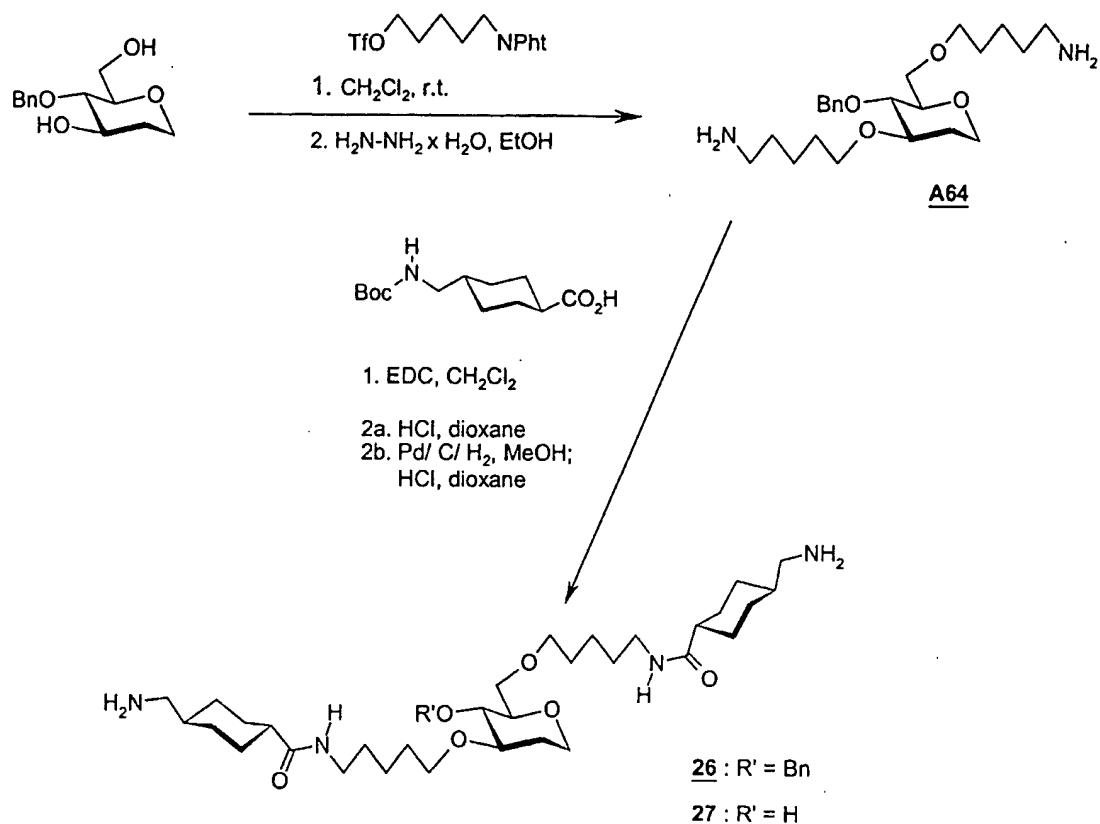
Reaktionsschema 14:



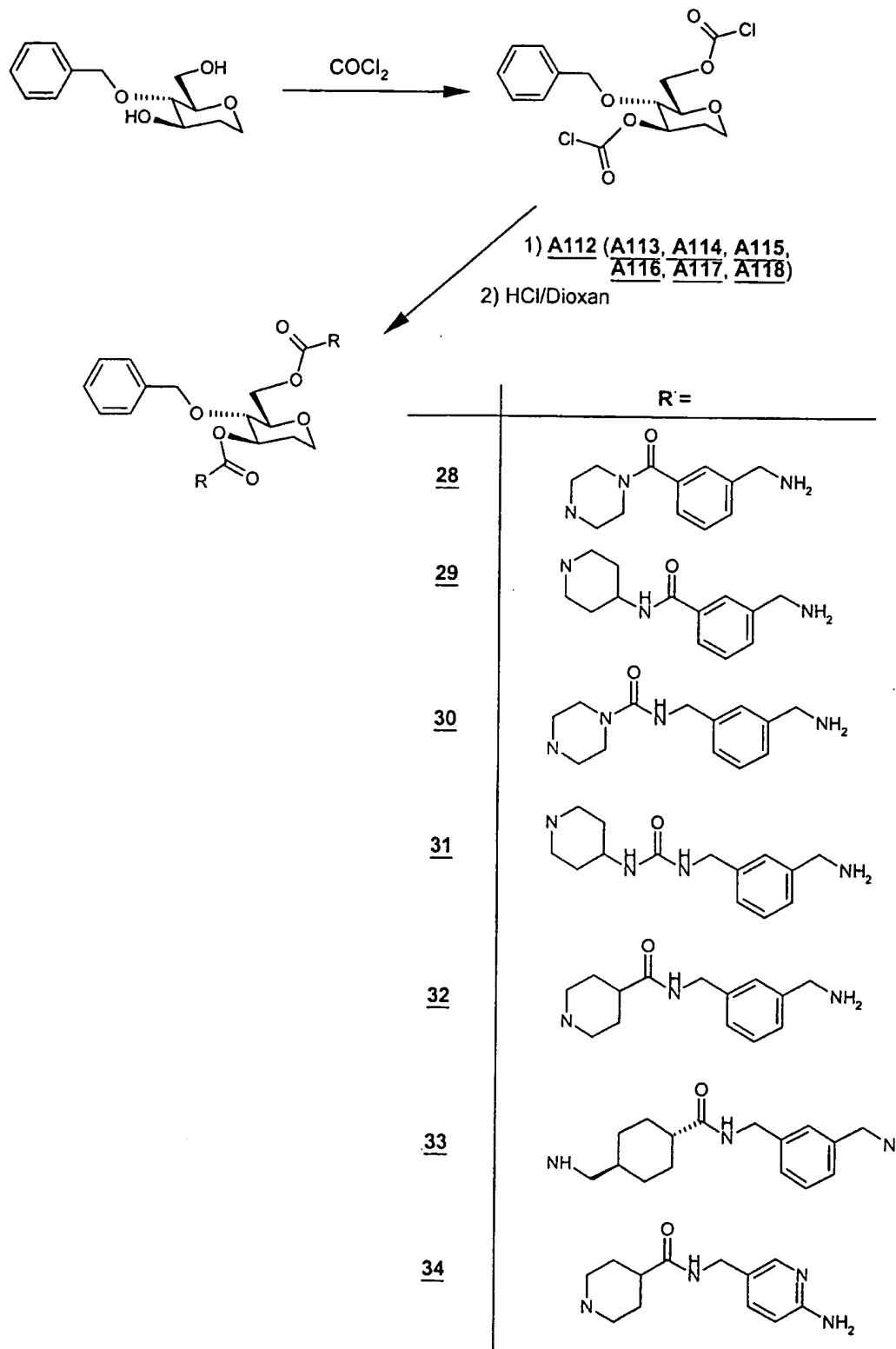
Reaktionsschema 15:



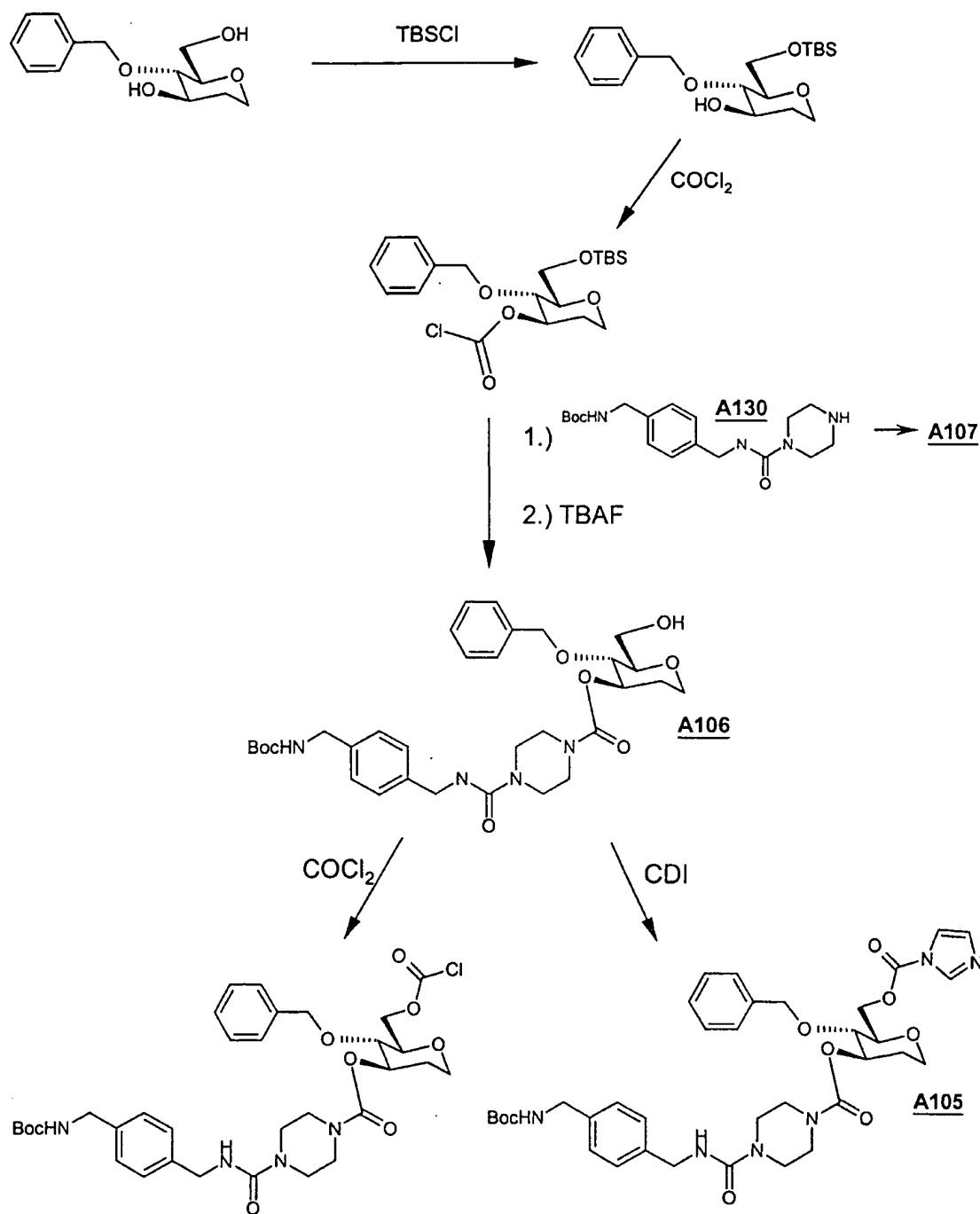
Reaktionsschema 16:



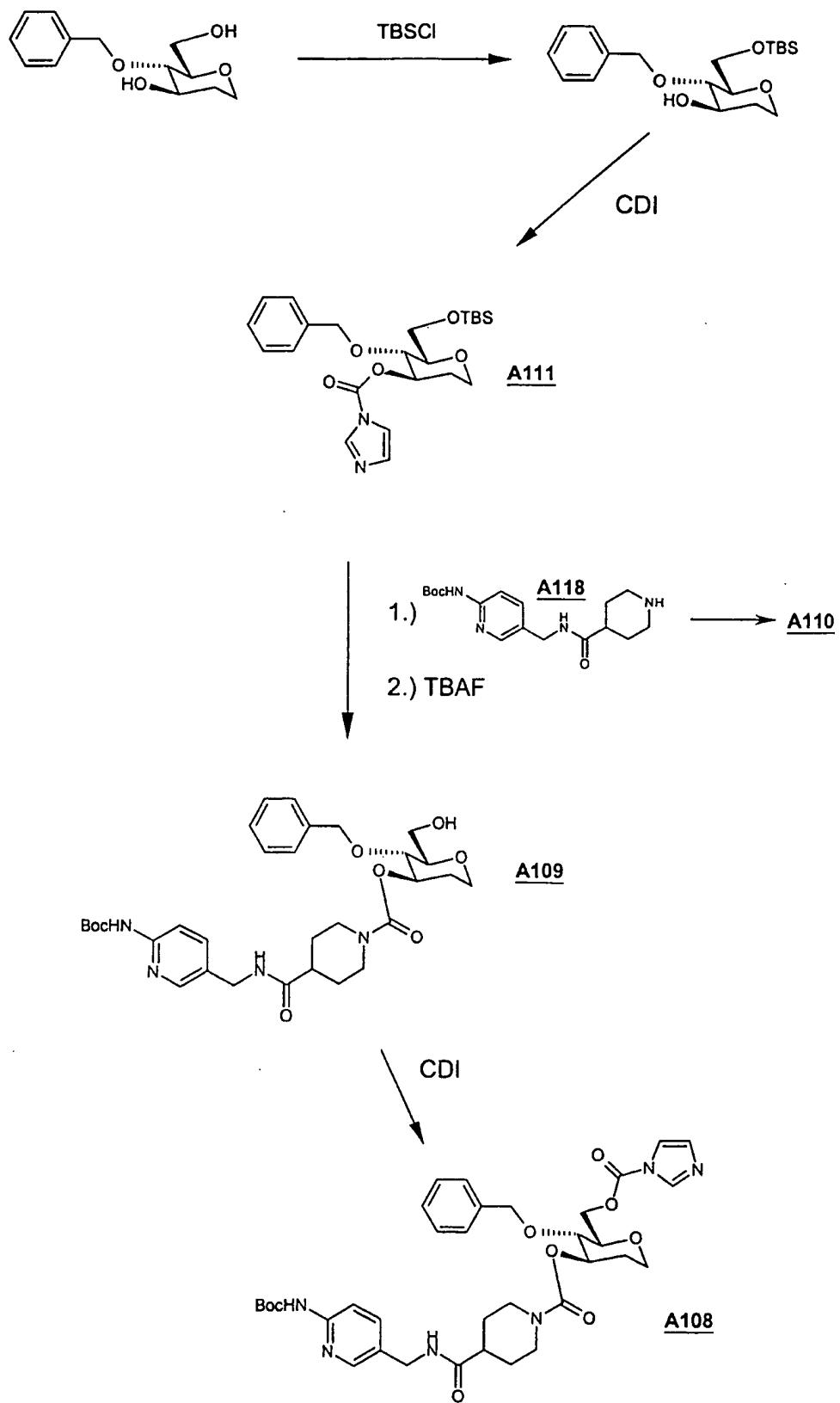
Reaktionsschema 17:



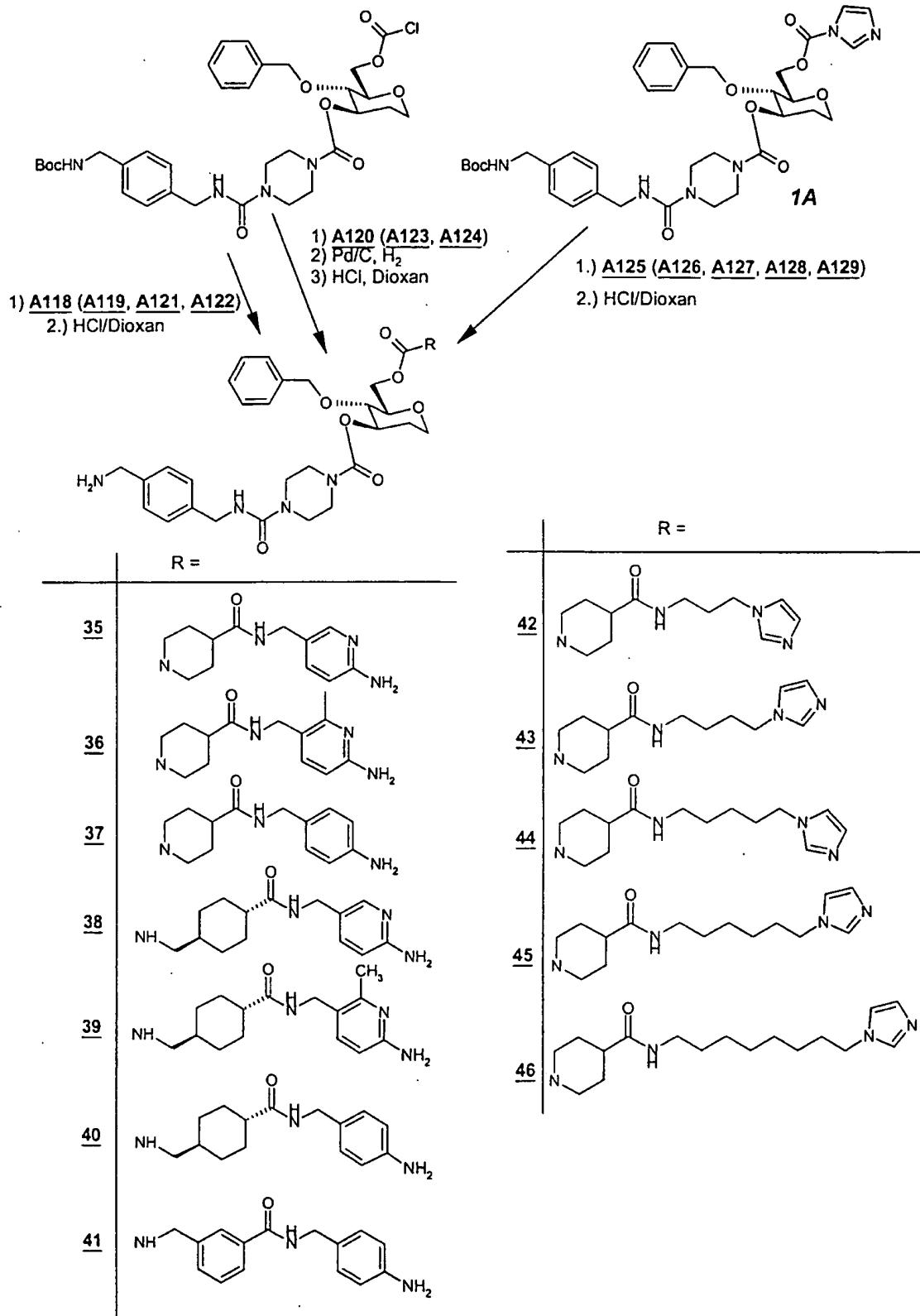
Reaktionsschema 18:



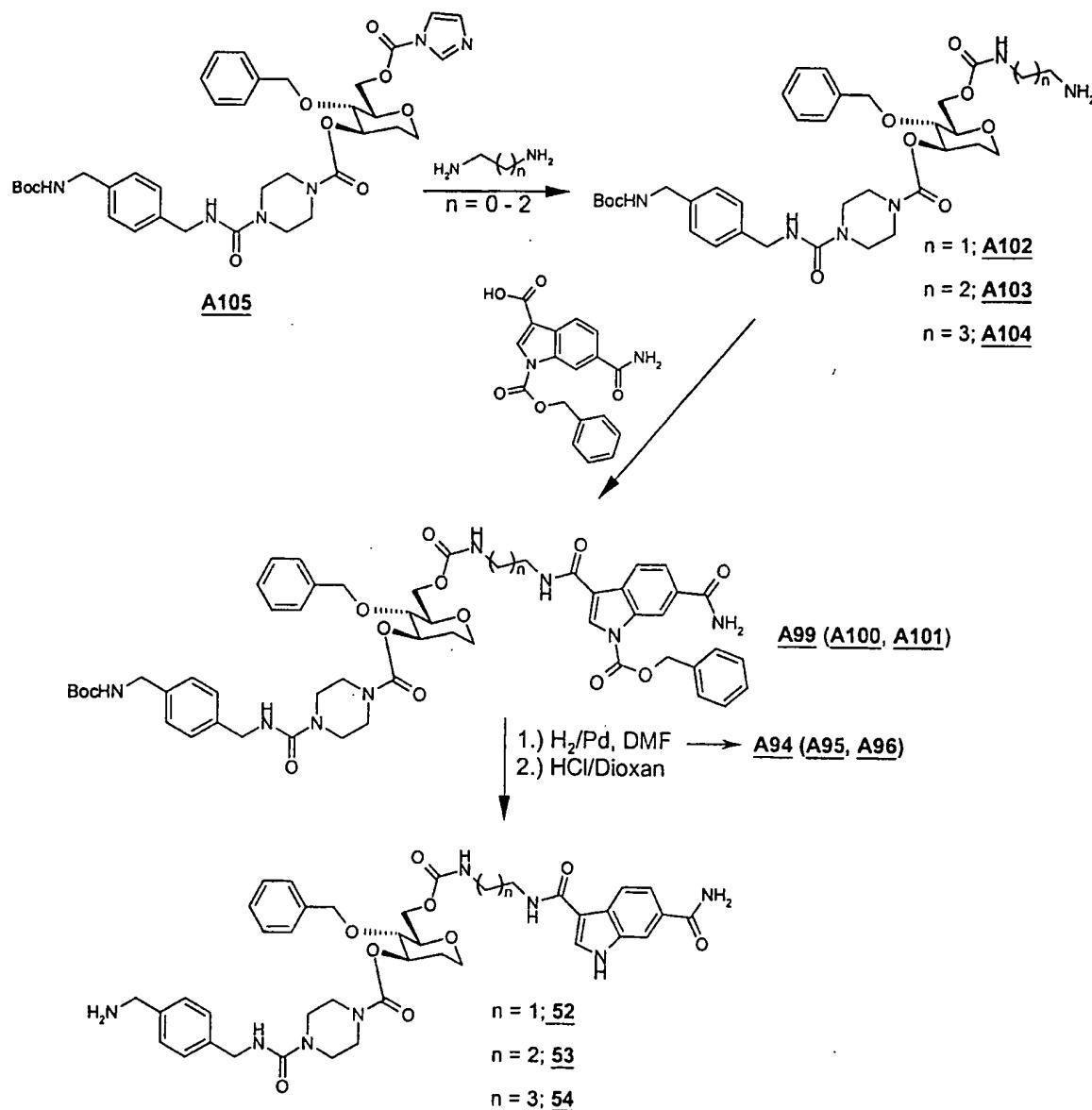
Reaktionsschema 19:



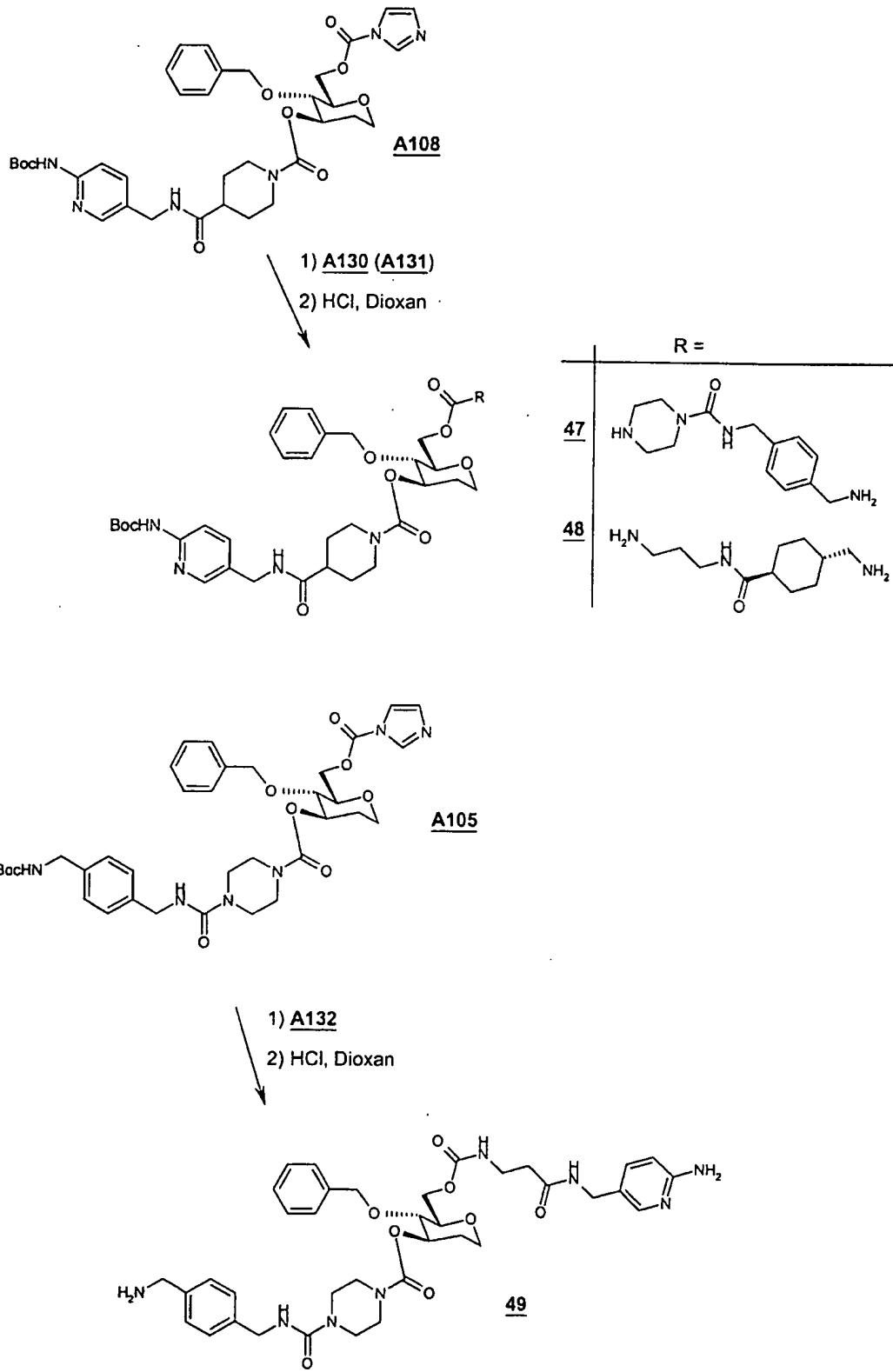
Reaktionsschema 20:



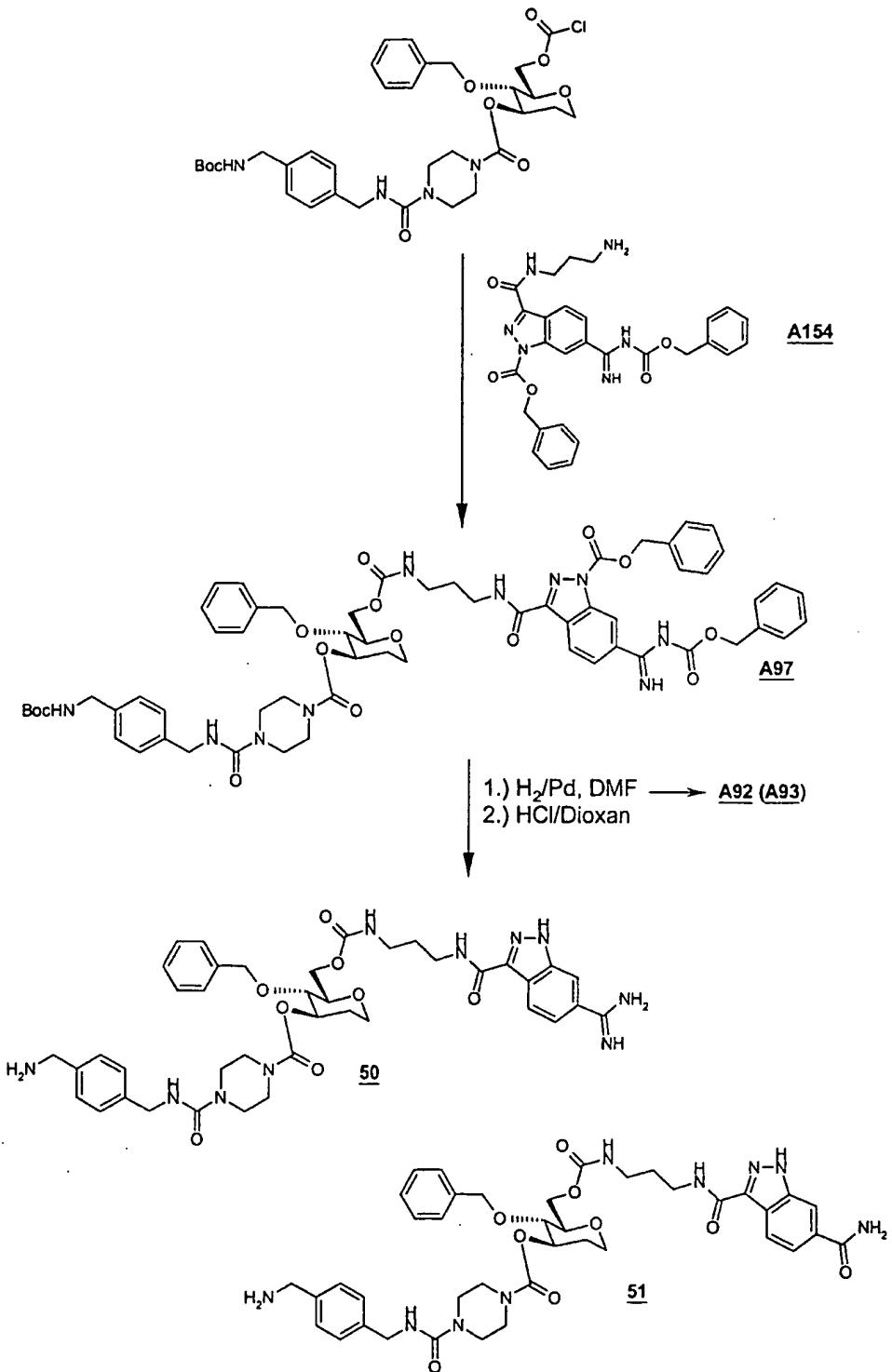
Reaktionsschema 21:



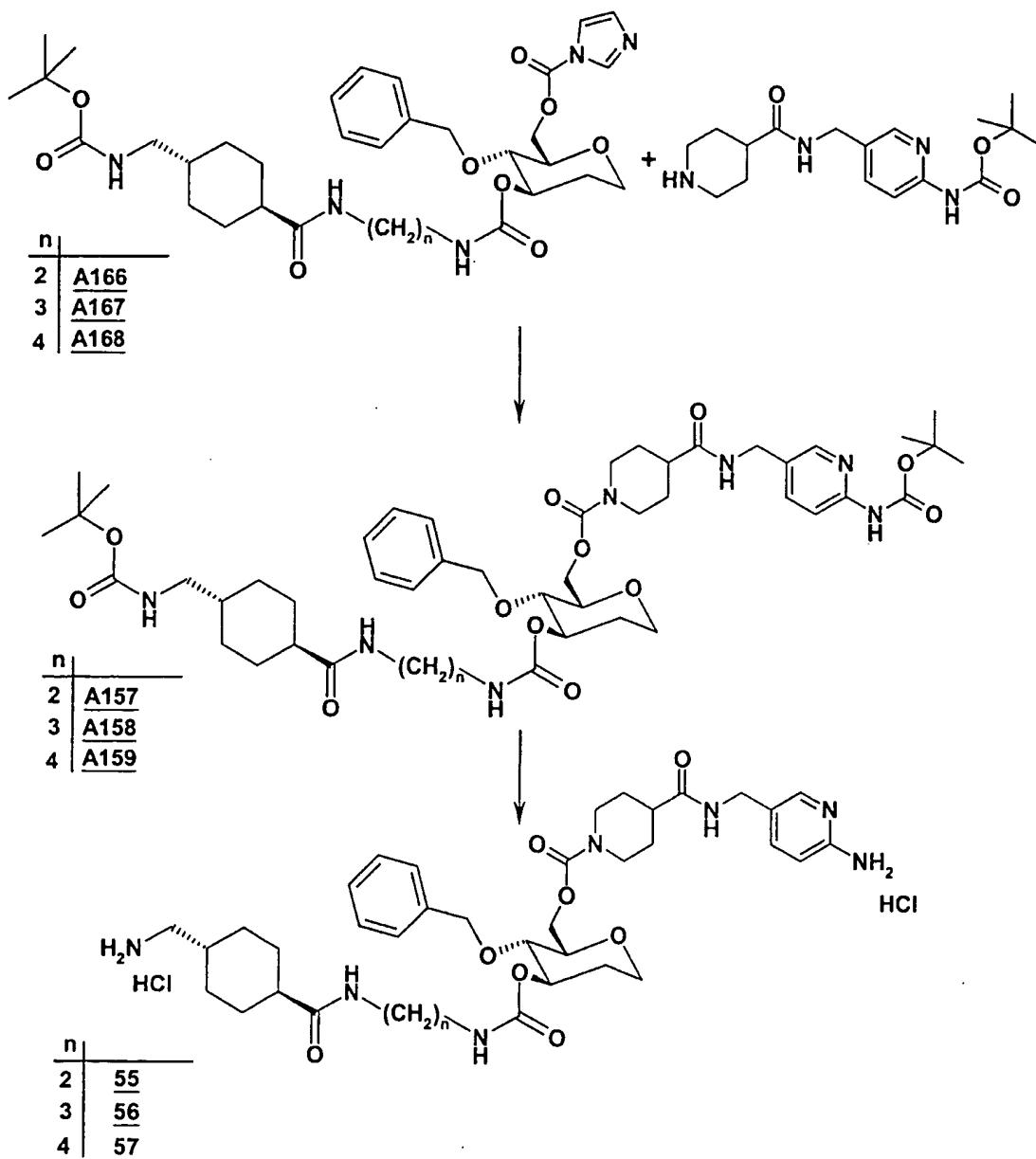
Reaktionsschema 22:



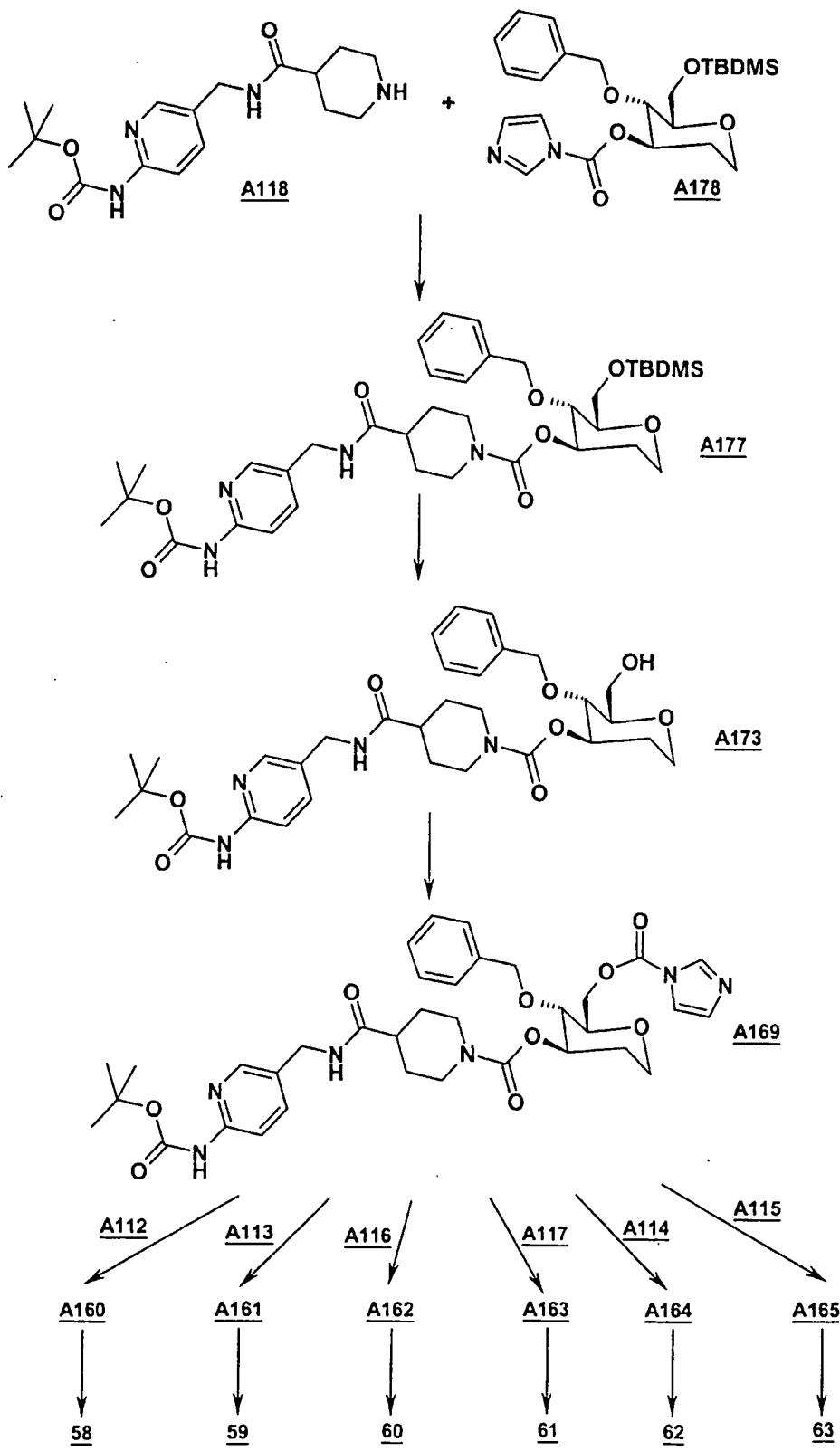
Reaktionsschema 23:



Reaktionsschema 24:



Reaktionsschema 25:



Als weitere geeignet substituierte Pyranosebausteine M sind beispielsweise zu nennen: Benzyl- α -D-4-O-benzyl-2-desoxy-gluco-pyranosid (1), Methyl- α -D-2,4-di-O-benzyl-gluco-pyranosid (2), Methyl- α -D-2,4-di-O-benzyl-manno-pyranosid (3), Benzyl- α -D-2,4-di-O-benzyl-manno-pyranosid (4), Methyl- β -D-2,4-di-O-benzyl-galakto-pyranosid (5), Methyl- α -D-2,4-di-O-acetyl-gluco-pyranosid (6), Methyl- β -D-6-amino-3,4-di-O-isopropyliden-galakto-pyranosid (7), Methyl- β -D-3,4-di-O-isopropyliden-galakto-pyranosid (8) und Methyl- β -D-2-amino-3,4-di-O-isopropyliden-galakto-pyranosid (9).

Ihre Herstellung wird beispielsweise beschrieben in Chem. Ber. 1980, 113, 2827-2831 (1), Chem Pharm. Bull. 1986, 2341; β -D-Verbindung Carbohydr. Res. 1992, 236, 73-88 (2), Tetrahedron 1981, 37, 2779-2786 (3), Tetrahedron 1982, 38, 3721-3728, Carbohydr. Res. 1982, 101, 263-270 (5), Carbohydr. Res. 1980, 85, 298-301 (6), J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3716-3718 (7), Carbohydr. Res. 1985, 144, 45-56 (8) und Carbohydr. Res. 1987, 159, 229-254 (9).

Verbindungen der Formel I können auch durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. So können beispielsweise Verbindungen der Formel I, die einen ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryl-, Heteroarylen-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkylenbaustein aufweisen durch Oxidation in die entsprechenden N-Oxide übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder m-Chlorperoxibenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugege-

ben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

In den folgenden Beispielen steht die Abkürzung RT für Raumtemperatur, DMF für Dimethylformamid; THF für Tetrahydrofuran, PE für Petrolether, EE für Essigsäureethylester, DMAP für Dimethylaminopyridin, DIPEA für Diisopropylethylamin, HOBT für 1-Hydroxy-1H-Benzotriazol, EDC für N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid, DC für Dünnenschichtchromatographie und MS für Massenspektrometrie. Die beispielhaft genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endverbindungen:

1. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,81 g, 0,70 mmol, Ausgangsverbindung A6) in Dioxan (5 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (3 ml, 13,5 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 3 ml) und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 3 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,72 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₃₉H₆₀N₆O₈ (741,05), gef.: [MH⁺] 741,4

2. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-dideoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,05 g, 0,06 mmol, Ausgangsverbindung A7) in Dioxan (0,5 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (0,5 ml, 2,25 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂-Atmosphäre abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,05 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₃₂H₅₄N₆O₈ (650,82), gef.: [MH⁺] 651,4

3. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-[4-(N,N'-bis-tert-butoxycarbonylguanidino)benzylaminocarbonyl]-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,1 g, 0,076 mmol, Ausgangsverbindung A11) wird bei RT in Dioxan (0,5 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (2,0 ml, 5,0 mmol) und röhrt bei RT 18 h. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,04 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₄₁H₅₄N₁₂O₈ (842,96), gef.: [MH⁺] 843,4

4. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,15 g, 0,16 mmol, Ausgangsverbindung A14) wird bei RT in Dioxan (1,0 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (1,0 ml, 2,5 mmol) und röhrt bei RT über Nacht. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und mit Dioxan (2 x 1 ml) gewaschen. Der Rückstand wird zweimal mit Toluol (20 ml) und anschließend dreimal mit CH₂Cl₂ (10 ml) coevaporiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,03 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₄₁H₆₄N₆O₈ (769,00), gef.: [MH⁺] 769,4

5. 3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazincarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,14 g, 0,14 mmol, Ausgangsverbindung A17) wird bei RT in Dioxan (1,5 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (1,0 ml, 2,5 mmol) und röhrt bei RT 4 h. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit Et₂O (3 x 1 ml) gewaschen. Der Rückstand wird mit Toluol und danach mit CH₂Cl₂ (je 2 x 10 ml) coevaporiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,1 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₄₁H₅₄N₈O₈ (786,94), gef.: [MH⁺] 787,3

6. 3,6-Di-O-[4-(1-amidinopiperidin-4-ylacetyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-[1-(N,N'-bis-tert-butoxycarbonylamidino)-piperidin-4-ylacetyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,15 g, 0,13 mmol, Ausgangsverbindung A21) wird bei RT in Dioxan (2,0 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (2,0 ml, 5,0 mmol) und röhrt bei RT 4 h. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 1 ml) gewaschen. Der Rückstand wird mit Toluol und danach mit CH₂Cl₂ (je 2 x 10 ml) coevaporiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,07 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₃₉H₆₀N₁₀O₈ (796,98), gef.: [MH⁺] 797,4

Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der Endverbindungen 7, 8 und 10-27

Eine Lösung der jeweiligen Boc-geschützten bivalenten Verbindung (A22, A23, A25-42; 1,0 mmol) in Dioxan (7 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (4,3 ml, 19,4 mmol) versetzt und bei RT 2-12 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂-Atmosphäre abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 5 ml) und anschließend mit Diethylether (3 x 5 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindungen (Endverbindungen 7, 8, 10-27) als farblose Feststoffe.

7. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₉H₆₀N₆O₈ (741,05), gef.: [MH⁺] 741,4

8. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₂H₅₄N₆O₈ (650,82), gef.: [MH⁺] 651,3

9. 3,6-Di-O-[4-(amidinoindazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Die nach der Vorschrift A24 hergestellte Verbindung (0,25 g, 0,182 mmol) wird bei RT in einer Mischung aus Methanol/ Dichlormethan (8:4,12 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 130 mg) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 8 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,11 g) als farblosen Feststoff.

MS: ber.: C₄₁H₄₆N₁₂O₈ (834,90), gef.: [MH⁺] 835,4

10. Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₀H₆₂N₆O₉ (770,97), gef.: [MH⁺] 771,1

11. Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₃H₅₆N₆O₉ (680,85), gef.: [MH⁺] 681,2

12. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₄H₅₈N₈O₈ (678,88), gef.: [MH⁺] 679,4

13. 6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₁H₅₉N₇O₈ (778,00), gef.: [MH⁺] 778,4

14. Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-dideoxy- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₆H₆₆N₆O₉ (847,07), gef.: [MH⁺] 847,3

15. 3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₃H₅₈N₈O₈ (814,99), gef.: [MH⁺] 815,4

16. 3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₆H₅₂N₈O₈ (724,86), gef.: [MH⁺] 725,4

17. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₃H₅₆N₆O₈ (664,85), gef.: [MH⁺] 665,4

18. Methyl-2,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₃H₅₈N₈O₁₀ (696,85), gef.: [MH⁺] 697,4

19. Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-dideoxy- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₂H₅₆N₈O₉ (816,96), gef.: [MH⁺] 817,2

20. Methyl-2,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₉H₆₃N₉O₉ (922,10), gef.: [MH⁺] 923,3

21. Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₅H₅₀N₈O₉ (726,80), gef.: [MH⁺] 727,2

22. 6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₉H₆₃N₅O₇ (713,97), gef.: [MH⁺] 714,5

23. 3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-6-O-[5-(2-aminomethylpyridylcarbonyl)-1-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Trihydrochlorid

MS: ber.: C₃₈H₅₆N₆O₇ (708,91), gef.: [MH⁺] 709,4

24. 6-N-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-4-oxycarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₉H₆₂N₆O₈ (742,97), gef.: [MH⁺] 743,5

25. 6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₂H₅₇N₅O₇ (623,84), gef.: [MH⁺] 624,4

26. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₉H₆₆N₄O₆ (678,00), gef.: [MH⁺] 679,1

27. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₂H₆₀N₄O₆ (596,96), gef.: [MH⁺] 597,5

28. 3,6-Di-O-[4-(3-aminomethylbenzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (120 mg, 0,13 mmol, Ausgangsverbindung A67) in 2 ml Dioxan wird mit 0,65 ml (2,58 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und bei RT gerührt. Nach 6 h werden nochmals 1,3 ml (5,16 mmol) 4 N HCl in Dioxan zugesetzt und für weitere 15 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne einrotiert und zusätzlich in der Folge mit Toluol, Ethanol und Tetrachlorkohlenstoff koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 90 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₉H₄₈N₆O₈ (728,85), gef.: [MH⁺] 729,2

29. 3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (180 mg, 0,19 mmol, Ausgangsverbindung A68) in 4 ml Dioxan wird mit 0,95 ml (3,8 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und bei RT gerührt. Nach 4,5 h wird zur Trockne einrotiert und nochmals 3 ml (12,0 mmol) 4 N HCl in Dioxan zugesetzt und für weitere 15 h gerührt. Nach erneutem Einrotieren des Gemisches und Zugabe von 3 ml (12,0 mmol) 4 N HCl in Dioxan wird für weitere 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nun zur Trockne einrotiert und zusätzlich in der Folge mit Toluol, Ethanol und Tetrachlorkohlenstoff koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 100 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₁H₅₂N₆O₈ (756,91), gef.: [MH⁺] 757,3

30. 3,6-Di-O-[4-(3-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (300 mg, 0,3 mmol, Ausgangsverbindung A69) in 4 ml Dioxan wird mit 1,52 ml (6,1 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und bei RT gerührt. Nach 20 h wird das Reaktionsgemisch zur Trockene einrotiert und zusätzlich in der Folge mit Toluol, Ethanol und

Tetrachlorkohlenstoff koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 130 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₁H₅₄N₈O₈ (786,94), gef.: [MH⁺] 787,2

31. 3,6-Di-O-[4-(3-aminomethylbenzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (200 mg, 0,2 mmol, Ausgangsverbindung A 70) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 1 ml (4,0 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne einrotiert und nacheinander mit 2 x 30 ml Toluol und 2 x 30 ml Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 100 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₃H₅₈N₈O₈ (814,47), gef.: [MH⁺] 815,3

32. 3,6-Di-O-[4-(3-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (200 mg, 0,2 mmol, Ausgangsverbindung A71) in 4 ml Dioxan wird bei RT mit 2 ml (4,0 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und für 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne einrotiert und zusätzlich in der Folge mit Toluol, Ethanol und Tetrachlorkohlenstoff koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 140 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₃H₅₆N₆O₈ (784,96), gef.: [MH⁺] 785,3

33. 3,6-Di-O-[4-trans-(3-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamino-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-{4-trans-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (200 mg, 0,19 mmol, Ausgangsverbindung A72) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 0,96 ml (3,84 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt und für 1,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne einrotiert und nacheinander mit 2 x 30 ml Toluol und 2 x 30 ml Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 150 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₇H₆₄N₆O₈ (840,51), gef.: [MH⁺] 841,3

34. 3,6-Di-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3,6-Di-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (120 mg, 0,125 mmol, Ausgangsverbindung A73) werden mit 2,0 ml (8,0 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 12 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 3 x 5 ml Toluol und kristallisiert den Rückstand aus Diethylether. Man erhält 92 mg der Titelverbindung vom Schmp. 152°C

MS: ber.: C₃₉H₅₀N₈O₈ (758,88), gef.: [MH⁺] 759,3

35. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-tert-butylloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (300 mg, 0,31 mmol, Ausgangsverbindung A74) in 2 ml Dioxan und 2 ml Methanol werden mit 2 ml (8,0 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 17 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 3 x 5 ml Toluol und kristallisiert den Rückstand aus Aceton. Man erhält 182 mg der Titelverbindung vom Schmp. 170°C (Sintern bei 140°C).

MS: ber.: C₄₀H₅₂N₈O₈ (772,9), gef.: [MH⁺] 773,2

36. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-tert-butylloxycarbonylaminoo-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (400 mg, 0,405 mmol, Ausgangsverbindung A75) in 3 ml Methanol werden mit 7 ml (28,0 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 20 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Methanol und kristallisiert den Rückstand aus Aceton. Man erhält 270 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 220° (Sintern bei 153°C)

MS: ber.: C₄₁H₅₄N₈O₈ (786,94), gef.: [MH⁺] 787,4

37. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (65 mg, 0,083 mmol, Ausgangsverbindung A76) in 2 ml Dioxan werden mit 0,4 ml (1,6 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 17 h bei RT röhren, filtriert unter Stickstoffatmosphäre ab und erhält 62 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 220° (Sintern bei 110°C).

MS: ber.: C₄₁H₅₃N₇O₈ (771,9), gef.: [MH⁺] 772,3

38. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-tert-butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-cyclohexyl-methylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (220 mg, 0,22 mmol, Ausgangsverbindung A78) in 2 ml Dioxan und 2 ml Methanol werden mit 3 ml (12,0 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 17 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 4 ml Toluol und kristallisiert den Rückstand aus Aceton. Man erhält 107 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 220° (Sintern bei 170°C).

MS: ber.: C₄₂H₅₆N₈O₈ (800,96), gef.: [MH⁺] 801,4

39. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-tert-butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (750 mg, 0,74 mmol, Ausgangsverbindung A79) in 1 ml Methanol werden mit 5 ml (20,0 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 17 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Methanol und kristallisiert den Rückstand aus Aceton. Man erhält 550 mg der Titelverbindung vom Schmp. 206 - 214°C.

MS: ber.: C₄₃H₅₈N₈O₈ (814,99), gef.: [MH⁺] 815,4

- 85 -

40. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (155 mg, 0,172 mmol, Ausgangsverbindung A80) in 4 ml Dioxan werden mit 0,86 ml (3,44 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 2 h bei RT röhren, filtriert unter Stickstoffatmosphäre und erhält 135 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₃H₅₇N₇O₈ (800,0), gef.: [MH⁺] 800,2

41. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (130 mg, 0,145 mmol, Ausgangsverbindung A82) in 3 ml Dioxan werden mit 0,73 ml (2,92 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 2 h bei RT röhren, filtriert unter Stickstoffatmosphäre und erhält 121 mg der Titelverbindung vom Schmp. 190 – 194°C.

MS: ber.: C₄₃H₅₁N₇O₈ (793,9), gef.: [MH⁺] 774,2

42. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (460 mg, 0,52 mmol, Ausgangsverbindung A84) in 1 ml Dioxan und 2 ml Methanol werden mit 3,9 ml (15,6 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 2 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 350 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

MS: ber.: C₄₀H₅₄N₈O₈ (774,9), gef.: [MH⁺] 775,4

43. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (500 mg, 0,56 mmol, Ausgangsverbindung A85) werden mit 2,8 ml (11,2 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 7 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 430 mg der Titelverbindung vom Schmp. 200°C (Sintern ab 116°C).

MS: ber.: C₄₁H₅₆N₈O₈ (788,9), gef.: [MH⁺] 789,3

44. 3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (680 mg, 0,75 mmol, Ausgangsverbindung A86) werden mit 3,7 ml (14,8 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 7 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 490 mg der Titelverbindung vom Schmp. 202°C (Sintern ab 116°C).

MS: ber.: C₄₂H₅₈N₈O₈ (802,98) gef.: [MH⁺] 803,3

45. 3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (600 mg, 0,65 mmol, Ausgangsverbindung A87) werden mit 2,45 ml (9,8 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 2 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 460 mg der Titelverbindung vom Schmp. 202°C (Sintern ab 125°C).

MS: ber.: C₄₃H₆₀N₈O₈ (817,0), gef.: [MH⁺] 817,4

46. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (520 mg, 0,55 mmol, Ausgangsverbindung A88) werden mit 2,06 ml (8,24 mmol) einer 4 N HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Man lässt 4 h bei RT röhren, engt ein, koevaporiert mit 2 x ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 400 mg der Titelverbindung vom Schmp. 205°C (Sintern ab 99°C).

MS: ber.: C₄₅H₆₄N₈O₈ (845,0), gef.: [MH⁺] 845,4

47. 3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-trans-(aminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-aminobut-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-aminobut-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (110 mg, 0,11 mmol, Ausgangsverbindung A89) werden in 0,9 ml (3,6 mmol) 4N HCl in Dioxan 3 h bei RT gerührt. Man engt ein und koevaporiert nacheinander mit 2 x 10 ml Toluol und 2 x 10 ml Ethanol. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 61 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 220°C.

MS: ber.: C₃₉H₅₇N₇O₈ (751,46), gef.: [MH⁺] 752,3

48. 3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (160 mg, 0,164 mmol, Ausgangsverbindung A90) werden in 1,25 ml (5,0 mmol) 4 N HCl in Dioxan 4 h bei RT gerührt. Man engt ein und koevaporiert nacheinander mit 2 x 10 ml Toluol und 2 x 10 ml Ethanol. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 137 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 220°C.

MS: ber.: C₄₀H₅₂N₈O₈ (772,42), gef.: [MH⁺] 773,3

49. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[2-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (350 mg, 0,42 mmol, Ausgangsverbindung A91) werden in 2 ml 4 N HCl 2,5 h bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert nacheinander mit 2 x 10 ml Toluol und mit 2 x 10 ml Ethanol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 270 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (732,39), gef.: [MH⁺] 733,3

50. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (200 mg, 0,22 mmol, Ausgangsverbindung A92) in 5 ml Methanol werden mit 1 ml (1,0 mmol) 4 N HCl versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Toluol und kristallisiert aus Aceton. Man erhält 127 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (798,38), gef.: [MH⁺] 799,3

51. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (22 mg, 0,022 mmol, Ausgangsverbindung A93) in 2 ml Methanol werden mit 0,5 ml (1,0 mmol) 4 N HCl versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 10 ml Toluol und kristallisiert aus Aceton. Man erhält 2 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (799,37), gef.: [MH⁺] 800,3

52. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-{2-[(6-amino-carbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-{2-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (190 mg, 0,17 mmol, Ausgangsverbindung A94) werden 4 h in 10 ml 4 N HCl bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 50 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 122 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (694,13), gef.: [MH⁺] 695,2

53. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-{3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (180 mg, 0,2 mmol, Ausgangsverbindung A95) werden 8 h in 20 ml 4 N HCl bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 50 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 117 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (798,37), gef.: [MH⁺] 799,1

54. 3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[4-(4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-{4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (270 mg, 0,29 mmol, Ausgangsverbindung A96) werden 4 h in 20 ml 4 N HCl bei RT gerührt. Man engt ein, koevaporiert mit 2 x 50 ml Toluol und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 243 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (812,39), gef.: [MH⁺] 813,4

55. 6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[2-(4-trans-aminomethylcyclohexylcarbonylamino)-eth-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Suspension von 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[2-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A157, 170 mg, 0,18 mmol) in 1,4 ml (5,5 mmol) 4 M HCl in Dioxan wird 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man röhrt aus Diethylether aus und erhält 96 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₇H₅₃N₇O₈ (723,39), gef.: [MH⁺] 724,3

56. 6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[3-(4-trans-aminomethylcyclohexylcarbonylamino)-prop-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Suspension von 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[3-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A158, 140 mg, 0,15 mmol) in 1,1 ml (4,4 mmol) 4 M HCl in Dioxan wird 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man röhrt aus Diethylether aus und erhält 82 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₈H₅₅N₇O₈ (737,41), gef.: [MH⁺] 738,3

57. 6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(4-trans-aminomethylcyclohexylcarbonylamino)-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Suspension von 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A159, 80 mg, 0,084 mmol) in 0,65 ml (2,6 mmol) 4 M HCl in Dioxan wird 6 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man röhrt aus Diethylether aus und erhält 38 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₉H₅₇N₇O₈ (751,43), gef.: [MH⁺] 752,3

58. 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 6-O-{4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A160, 110 mg, 0,12 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 2,5 ml (10,0 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 60 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₃₉H₄₉N₇O₈ (743,36), gef.: [MH⁺] 744,3

59. 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 6-O-{4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-yl-methylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A161, 130 mg, 0,14 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 1,7 ml (6,8 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und für 5,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 100 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₀H₅₁N₇O₈ (757,38), gef.: [MH⁺] 758,2

60. 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 6-O-{4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A162, 150 mg, 0,15 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 1,6 ml (6,4 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 100 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₁H₅₃N₇O₈ (771,40), gef.: [MH⁺] 772,3

61. 6-O-[4-trans-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Suspension von 6-O-{4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylaminocarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A163, 110 mg, 0,11 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 4,4 ml (17,6 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 70 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₃H₅₇N₇O₈ (799,43), gef.: [MH⁺] 800,3

62. 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 6-O-{4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A164, 130 mg, 0,13 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 1,0 ml (4,0 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 100 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₀H₅₂N₈O₈ (772,39), gef.: [MH⁺] 773,3

63. 6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 6-O-{4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl}-3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A165, 120 mg, 0,12 mmol) in 2 ml Dioxan wird bei RT mit 3,0 ml (12,0 mmol) 4 M HCl in Dioxan versetzt und für 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Trockne eingeengt und in der Folge mit Toluol und Ethanol koevaporiert. Man kristallisiert aus Diethylether und erhält 80 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₁H₅₄N₈O₈ (786,41), gef.: [MH⁺] 787,3

Ausgangsverbindungen:**A1. 3,6-Di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose**

1,2-Didesoxy-D-glucopyranose (3 g, 20,27 mmol) wird bei RT in absolutem DMF (150 ml) gelöst und mit Imidazol (6,81 g, 100 mmol) versetzt. Anschließend gibt man tert-Butyldimethylsilylchlorid (7,84 g, 52 mmol) zu und lässt über Nacht röhren. Es wird langsam wenig MeOH (10 ml) zugegeben und 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wird mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (150 ml) verdünnt und mit EE extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [PE/EE (20:1)] über eine Kieselgelsäule und liefert die Titelverbindung (4,3 g) als farbloses dünnflüssiges Öl. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [PE/EE (19:1)], R_f = 0,35

A2. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3,6-Di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (3,3 g, 8,76 mmol) wird bei RT in abs. DMF (50 ml) gelöst. Dazu gibt man Benzylbromid (1,65 ml, 14 mmol) und anschließend NaH (0,7 g, 17,5 mmol 60%ig). Es wird bei RT 15 h gerührt. Als nächstes werden 5 ml MeOH zugegeben und es wird weitere röhrt 15 min gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (4,62 g), ein schwach braunes Öl, als Rohprodukt. Die Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

A3. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (1,3 g, 2,57 mmol) wird bei RT in abs. THF (25 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (5 ml, 5 mmol) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und anschließend mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (25 ml) verdünnt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester (3 x) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Es wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Nach der Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule erhält man die Titelverbindung (0,37 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], R_f = 0,28

A4. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(N-tert-butoxycarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (21 ml, 49,5 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -18°C gekühlt. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (4 g, 16,8 mmol) wird in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und langsam zugetropft. Man röhrt 10 min bei RT. Nach der Zugabe von H₂O (10 ml)

wird die organische Phase abgetrennt und mit H₂O gewaschen (1 x). Es wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (40 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5,6 ml, 32,7 mmol) und DMAP (1,77 g, 14,6 mmol) versetzt. Zur Reaktionslösung wird anschließend portionsweise 1-tert-Butoxycarbonylpiperazin (1,54 g, 8,27 mmol) zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über Al₂O₃ abfiltriert, mit CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) nachgewaschen und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (8,57 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], R_f = 0,5.

A5. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(N-tert-butoxycarbonyl)-1-piperazincarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (8 g, 12 mmol) in Dioxan (30 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (50 ml, 225 mmol) versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Man lässt den entstandenen Niederschlag absetzen und dekantiert das überstehende Dioxan vom Reaktionsgemisch ab. Der Niederschlag wird mehrmals (3 x) mit CH₂Cl₂ (7 ml) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung (6,9 g) als farblose Kristalle.

A6. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid (1,24 g, 2,68 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) und Et₃N (1,5 ml) wird trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl-cyclohexancarbonsäure (1,31 g, 5,1 mmol) und HOBT (0,70 g, 5,1 mmol) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt, mit EDC (0,97 g, 5,1 mmol) versetzt und weitere 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird über Al₂O₃ abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, ungelöste Anteile abfiltriert und das Filtrat erneut im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (1,13 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (6:4)], R_f = 0,30

A7. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,15 g, 0,16 mmol) wird bei RT in abs. MeOH (10 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10 % Pd, 100 mg) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 3 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chro-

matographie [Toluol/Aceton (1:1)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,08 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (6:4)], $R_f = 0,20$

MS: ber.: $C_{42}H_{70}N_6O_{12}$ (851,06), gef.: $[MH^+]$ 850,9

A8. 4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-benzylamin

4-Aminobenzylamin (20 g, 0,163 mol) wird bei RT in Wasser (150 ml) suspendiert, mit Zitronensäure (34,4 g, 0,179 mol) versetzt und 30 min gerührt. Hinzu tropft man eine Lösung von Di-tert-butyldicarbonat (35,7 g, 0,163 mol) in Dioxan (60 ml). Es wird bei RT 2 Tage gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter wäßriger Na_2CO_3 -Lösung auf pH 9,5 eingestellt. Es wird mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert (10 x 20 ml), im Vakuum eingeengt und mit Toluol dreimal coevaporiert. Man erhält die Titelverbindung (23 g) als hellbraunes amorphes Pulver. DC, Aminophasen, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (6:4)], $R_f = 0,57$

A9. 4-O-benzyl-3,6-di-O-{4-[4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-benzylcarbamoyl]}-1-piperazinyl-carbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-benzylamin (1,0 g, 4,5 mmol) wird bei RT in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst, mit Triphosgen (0,49 g, 1,65 mmol) versetzt und auf 0°C gekühlt. In die Reaktionslösung tropft man langsam eine Lösung von DIPEA (0,9 ml, 9,9 mmol) in CH_2Cl_2 (1 ml) hinzu und röhrt 20 min bei RT. Danach wird eine Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid (1,0 g, 1,87 mmol, Ausgangsverbindung A5) in CH_2Cl_2 (30 ml) und DIPEA (2,0 ml, 22 mmol) langsam zugetropft und weitere 60 min gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeengt. Die Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (55:45)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,40 g) als schwach braunen Feststoff. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (55:45)], $R_f = 0,43$

A10. 3,6-Di-O-{4-(4-aminobenzylcarbamoyl)-1-piperazinylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-{4-[4-(N-tert-butoxycarbonylamino)-benzylcarbamoyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,4 g, 0,42 mmol) wird bei RT in Dioxan (3,0 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (3,0 ml, 7,5 mmol) und röhrt bei RT 3 h. Der entstandene Niederschlag wird unter N_2 abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit CH_2Cl_2 (3 x 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält die Titelverbindung (0,34 g) als farbloses Pulver.

MS: ber.: $C_{39}H_{50}N_8O_8$ (758,88), gef.: $[MH^+]$ 759,34

A11. 4-O-Benzyl-3,6-Di-O-[4-(4-(N,N'-bis-tert-butoxycarbonylguanidino)-benzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine Lösung von 3,6-Di-O-[4-(4-aminobenzylcarbamoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,34 g, 0,41 mmol) in DMF (5,0 ml) und Et₃N (0,45 ml, 3,28 mmol) wird mit N,N'-Bis-(tert-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff (0,26 g, 0,9 mmol) und HgCl₂ (0,25 g, 1,0 mmol) bei RT versetzt. Nach 12 h röhren wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester (2 ml) verdünnt und über Kieselgur abgesaugt. Man extrahiert das Filtrat mit H₂O (5 x 2 ml), trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,30 g) als hellbraunes Pulver. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (1:1)], R_f = 0,43

A12. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(4-tert-butoxycarbonyl-1-piperazinylcarbonylmethyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-3,6-di-O-carboxymethyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,94 g, 2,65 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) und Et₃N (0,8 ml) wird 1-tert-Butoxycarbonylpiperazin (1,09 g, 5,8 mmol) und HOBT (0,79 g, 5,8 mmol) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt, mit EDC (1,12 g, 5,8 mmol) versetzt und weitere 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser extrahiert (3 x 5 ml), die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,9 g) als farbloses Harz.

MS: ber.: C₃₅H₅₄N₄O₁₀ (690,84), gef.: [MH⁺] 691,5, [MH₄⁺] 708,5

A13. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonylmethyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-3,6-di-O-(4-tert-butoxycarbonyl-piperazin-1-ylcarbonylmethyl)-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose (0,89 g, 1,23 mmol) wird bei RT in Dioxan (2,0 ml) gelöst. Hinzu gibt man eine gesättigte Lösung von HCl in Dioxan (4,0 ml, 10 mmol) und röhrt bei RT 5 h. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂ abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 1 ml) und anschließend mit Et₂O (3 x 1 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindung (0,89 g) als farblose Kristalle.

MS: ber.: C₂₅H₃₈N₄O₆ (490,6), gef.: [MH⁺] 491,3

A14. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonylmethyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,89 g, 1,58 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml) und Et_3N (0,9 ml) wird trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexancarbonsäure (0,89 g, 3,16 mmol) und HOBT (0,43 g, 3,16 mmol) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt, mit EDC (0,60 g, 3,16 mmol) versetzt und weitere 5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester (10 ml) verdünnt und mit Wasser extrahiert (2 x 10 ml). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (1:1)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,50 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (4:6)], $R_f = 0,48$

MS: ber.: $\text{C}_{51}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (969,24), gef.: $[\text{MH}^+]$ 969,1

A15. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-methoxycarbonylmethyl-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (6,0 g, 25,2 mmol) wird in 100 ml Dioxan gelöst und nach der Zugabe von NaH (10,0 g, 252 mmol) 2 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und Bromessigsäuremethylester (23,1 ml, 252 mmol) zugegeben. Es wird 4 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit methanolischer HCl neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, nicht gelöste Anteile abfiltriert und das Filtrat erneut im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (2,30 g) als orange-gelbes Öl. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (8:2)], $R_f = 0,53$

MS: ber.: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_8$ (382,41), gef.: $[\text{MNH}_4^+]$ 400,3

A16. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-carboxymethyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-methoxycarbonylmethyl-D-glucopyranose (1,1 g, 2,87 mmol) in MeOH (2 ml) wird mit 2n NaOH (7,2 ml) versetzt und bei RT 30 min gerührt. Es wird mit Essigsäureethylester extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,94 g) als weißen Feststoff.

MS: ber.: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_8$ (354,36), gef.: $[\text{MNH}_4^+]$ 372,2

A17. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylcarbamoyl)-1-piperazinylcarbamoyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (0,17 g, 0,85 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) gibt man bei einer Temperatur von 0°C langsam 4-N-tert-butoxycarbonylaminomethyl-benzylamin (0,2 g, 0,85 mmol) zu. Anschließend wird die Reaktion mit Et₃N (0,12 ml, 0,85 mmol) versetzt. Es wird bei RT 2 h gerührt. Zu der Reaktionslösung wird anschließend 3,6-Di-O-(1-piperazinylcarbamoyl)-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,23g, 0,43 mmol, Ausgangsverbindung A5) gegeben und mit weiterem Et₃N (3 ml, 21,8 mmol) versetzt. Es wird 18 h gerührt und anschließend mit gesättigter wäßriger NaHCO₃ Lösung (2 x 10 ml) und daraufhin mit eiskaltem 0,5 n HCl (2 x 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (6:4)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,15 g) als hellbraunes amorphes Pulver. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (4:6)], R_f = 0,25

MS: ber.: C₅₁H₇₀N₈O₁₂ (987,17), gef.: [MH⁺] 986,9

A18. 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl-benzylamin

Zu einer Lösung von 4-Aminomethylbenzylamin (10 g, 75 mmol) in Dioxan (200 ml) gibt man 4 molare HCl (18,7 ml, 75 mmol). Hinzu tropft man innerhalb einer Stunde eine Lösung von Di-tert-butylcarbonat (18,5 g, 75 mmol) in Dioxan (100 ml). Es wird 12 h bei RT gerührt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und die Reaktionslösung mit NaHCO₃ basisch gestellt. Man extrahiert mit CH₂Cl₂ (4 x 30 ml) und trocknet die vereinigten org. Phasen über MgSO₄. Es wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Essigester/Methanol/ges. NH₃-Lsg. (20:1:0,2)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (6,9 g) als farbloses Pulver.

A19. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-[4'-N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidinylmethoxycarbonyl]-1-piperazinylcarbamoyl]-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbamoyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,7 g, 1,3 mmol, Ausgangsverbindung A5) in CH₂Cl₂ (15 ml) und Et₃N (0,72 ml) wird 1-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylessigsäure (1,0 g, 2,74 mmol) und HOBT (0,37 g, 2,74 mmol) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt, mit EDC (0,57 g, 3 mmol) versetzt und weitere 12 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser extrahiert (2 x 10 ml), die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,8 g) als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₆₇H₇₆N₈O₁₂ (1157,39), gef.: [MH⁺] 1157,3

A20. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(piperidin-4-ylacetyl)-1-piperazinylcarbonyl]-D-glucopyranose Dihydrochlorid

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-[4'-N-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)-piperidinylmethylcarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-D-glucopyranose (0,8 g, 0,7 mmol) wird in CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst, bei RT mit einer 20%igen Piperidinlösung in CH₂Cl₂ (1,5 ml) versetzt und 3 h gerührt. Die Reaktion wird mit Toluol (10 ml) verdünnt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 0,1 n HCl (10 ml) aufgenommen und mehrmals mit Essigsäureethylester (3 x 5 ml) extrahiert. Anschließend wird die wässrige Phase mit 1n NaOH auf pH 12 eingestellt und 10 mal mit CH₂Cl₂ (10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt und mit Toluol coevaporiert (2 x 50 ml). Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (2 ml) gelöst und mit etherischen HCl (2 ml) gefällt. Der Niederschlag wird mit Et₂O gewaschen (3 x 5 ml) und im Vakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung (0,5 g) als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₃₇H₅₆N₆O₈ (712,89), gef.: [MH⁺] 713,4

A21. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-[1-(N,N'-bis-tert-butoxycarbonylamidino)-piperidin-4-ylacetyl]-1-piperazinyl-carbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(piperidin-4-ylacetyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-D-glucopyranose Dihydrochlorid (0,5 g, 0,64 mmol) in DMF (10,0 ml) und Et₃N (0,7 ml, 1,4 mmol) wird mit N,N'-Bis-(tert-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff (0,41 g, 1,4 mmol), und HgCl₂ (0,43 g, 1,6 mmol) bei RT versetzt. Nach 18 h röhren wird die Reaktionslösung mit Essigsäureethylester (2 ml) verdünnt und über Kieselgur filtriert. Man extrahiert das Filtrat mit H₂O (5 x 5 ml), trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/Aceton (65:35)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,35 g) als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₅₉H₉₂N₁₀O₁₆ (1197,45), gef.: [MH⁺] 1197,1

A22. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (4,4 ml, 10,5 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -18°C gekühlt. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A63, 0,5 g, 2,10 mmol) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird eine Lösung von DPEA (1,88 ml, 10,5 mmol) in CH₂Cl₂ (13 ml) zugegeben. Man röhrt 40 min bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 1,37 g, 4,20 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die

Reaktionslösung wird über Al_2O_3 abfiltriert, mit CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ ml}$) nachgewaschen und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,6 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (8:2)], $R_f = 0,25$.

MS: ber.: $\text{C}_{49}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (941,15), gef.: $[\text{MH}^+]$ 942,0

A23. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A22, 0,16 g, 0,19 mmol) wird bei RT in MeOH (13 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,14 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 2 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (1:1)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,14 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (1:1)], $R_f = 0,15$.

MS: ber.: $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (851,06), gef.: $[\text{MH}^+]$ 851,0

A24. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(N-benzyloxycarbonylamidino-1-benzyloxycarbonylindazol-3-ylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-(1-piperazinylcarbonyl)-D-glucopyranose Dihydrochlorid (A5, 0,267 g, 0,5 mmol) in Dichlormethan (10 ml) und Et_3N (0,3 ml, 2,0 mmol) wird 6-(1-Benzyloxycarbonylamidyl)-1-benzyloxycarbonyl-3-carboxyl-indazol (0,5 g, 1,05 mmol) und HOBT (0,14 g, 1,05 mmol) gegeben. Die Lösung wird 10 min bei RT gerührt, mit EDC (0,22 g, 1,15 mmol) versetzt und weitere 5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigsäureethylester (10 ml) verdünnt und mit Wasser extrahiert ($3 \times 10 \text{ ml}$). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,32 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (7:3)], $R_f = 0,34$.

MS: ber.: $\text{C}_{78}\text{H}_{70}\text{N}_{12}\text{O}_{16}$ (1371,44), gef.: $[\text{MH}^+]$ 1371,2

A25. Methyl-4-O-benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (7,8 ml, 18,6 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -14°C gekühlt. Methyl-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (1,0 g, 3,73 mmol) wird in

CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (1,28 ml, 7,46 mmol) sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Man röhrt 1,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2x). Der erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (7 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 2,7 g, 8,29 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 ml) extrahiert (2 x), über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (1:1)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (2,23 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (1:1)], $R_f = 0,16$.

MS: ber.: $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (971,34), gef.: $[\text{MH}^+]$ 972,0

A26. Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Methyl-4-O-benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (A25, 0,6 g, 0,62 mmol) wird bei RT in MeOH (28 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,3 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 20 min bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (4:6)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,44 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (4:6)], $R_f = 0,37$.

MS: ber.: $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{13}$ (881,1), gef.: $[\text{MH}^+]$ 882,1

A27. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A14; 0,15 g, 0,15 mmol) wird bei RT in MeOH (13 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,1 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 1,5 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [CH_2Cl_2 / MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,11 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH_2Cl_2 / MeOH (98:2)], $R_f = 0,33$.

MS: ber.: $\text{C}_{44}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (878,0), gef.: $[\text{MH}^+]$ 879,1

A28. 4-O-Benzyl-6-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexyl-carbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxyl-D-glucopyranose (A48, 0,68 g, 1,05 mmol) und 1-[4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl]-piperazin (A130, 0,44 g, 1,26 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (8,5 ml) und Et₃N (0,8 ml) gibt man HOBT (0,19 g, 1,40 mmol) und röhrt 30 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,26 g, 1,36 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (20 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (95:5)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,45 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (4:6)], R_f = 0,31.

MS: ber.: C₅₁H₇₅N₇O₁₂ (978,2), gef.: [MH⁺] 978,1

A29. Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (5,7 ml, 10,9 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -18°C gekühlt. Benzyl-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (0,75 g, 2,17 mmol) wird in CH₂Cl₂ (8 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (1,88 ml) sowie eine Spatelspitze DMAP zugegeben. Man röhrt 2 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (8 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 1,42 g, 4,34 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (25 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (6:4)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,6 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Toluol/ Aceton (6:4)], R_f = 0,40.

MS: ber.: C₅₆H₈₂N₆O₁₃ (1047,4), gef.: [MH⁺] 1048,3

A30. 4-O-Benzyl-3,6-Di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-carboxymethyl-D-glucopyranose (A16, 0,5 g, 1,41 mmol) und 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl-1-piperazin (1,08 g, 3,1 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (10 ml) und Et₃N (1,1 ml) gibt man HOBT (0,6 g, 4,4 mmol) und röhrt 45 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,9 g, 4,7 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die

Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (20 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,52 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)], $R_f = 0,25$.

MS: ber.: $\text{C}_{53}\text{H}_{74}\text{N}_8\text{O}_{12}$ (1015,23), gef.: $[\text{MH}^+]$ 1016,2

A31. 3,6-Di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A30, 0,30 g, 0,30 mmol) wird bei RT in MeOH (14 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,15 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 1,5 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,11 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1)], $R_f = 0,57$.

MS: ber.: $\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{12}$ (925,1), gef.: $[\text{MH}^+]$ 925,24

A32. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-4-O-methyl-D-galactopyranose

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (10 ml, 23,9 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -18°C gekühlt. 4-O-Methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A56, 0,5 g, 3,10 mmol) wird in CH_2Cl_2 (3 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird eine Lösung von DIPEA (3,5 ml) in CH_2Cl_2 (13 ml) zugegeben. Man röhrt 3h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 (6 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 2,01 g, 6,2 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (25 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 ml) extrahiert (2 x), über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,12 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Essigsäuremethylester/ Methanol (98:2)], $R_f = 0,2$.

MS: ber.: $\text{C}_{43}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{12}$ (865,1), gef.: $[\text{MH}^+]$ 866,1

A33. Methyl-2,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid

Methyl-3,4-di-O-benzyl-2,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid (A35, 0,5 g, 0,46 mmol) wird bei RT in MeOH (20 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,15 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 2 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [EE/ MeOH (97:3)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,25 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [EE/ MeOH (97:3)], R_f = 0,16.

MS: ber.: C₄₃H₇₂N₈O₁₄ (896,3), gef.: [MH⁺] 897,1

A34. Methyl-4-O-benzyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzyl-aminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (10 ml, 23,8 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von 0°C gekühlt. Methyl-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid (0,5 g, 1,86 mmol) wird in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (5 ml) zugetropft. Man röhrt 3 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (6 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5 ml) und 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl-1-piperazin (A43, 2,0 g, 6,2 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (25 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (20 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [EE/ MeOH (95:5)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (2,23 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [EE/ MeOH (98:2)], R_f = 0,22.

MS: ber.: C₅₂H₇₂N₈O₁₃ (1017,1), gef.: [MH⁺] 1018,0

A35. Methyl-3,4-di-O-benzyl-2,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylamino-carbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (10 ml, 23,8 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von 0°C gekühlt. Methyl-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid (0,5 g, 1,33 mmol) wird in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (2,5 ml) zugetropft. Man röhrt 3 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und danach mit DIPEA (5 ml) und 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl-1-piperazin (A114, 0,93 g, 2,66 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (20 ml) verdünnt und mit halbgesättigt

tiger wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [EE/ MeOH (97:3)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,8 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [EE/ MeOH (98:2)], R_f = 0,27.

MS: ber.: C₅₉H₇₈N₉O₁₃ (1123,0), gef.: [MH⁺] 1123,0

A36. Methyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2-desoxy-α-D-glucopyranosid

Methyl-4-O-benzyl-3,6-di-O-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy-α-D-glucopyranosid (A34, 0,4 g, 0,39 mmol) wird bei RT in MeOH (20 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,1 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 20 min bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (95:5)] über eine Kieselgelsäule und ergibt die Titelverbindung (0,3 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (95:5)], R_f = 0,38.

MS: ber.: C₄₅H₆₈N₈O₁₃ (927,2), gef.: [MH⁺] 928,0

A37. 4-O-Benzyl-6-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 6-O-(5-Aminopentyl)-4-O-benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A49, 0,35 g, 0,74 mmol) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonsäure (0,14 g, 0,74 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (6 ml) und Et₃N (0,42 ml) gibt man HOBT (0,11 g, 0,74 mmol) und röhrt 45 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,15 g, 0,74 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,32 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)], R_f = 0,30.

MS: ber.: C₄₉H₇₉N₅O₁₁ (914,2), gef.: [MH⁺] 914,3

A38. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-6-O-[5-(2-N-tert-butoxycarbonylaminomethylpyridylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 6-O-(5-Aminopentyl)-4-O-benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonyl-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A49, 0,30 g, 0,45 mmol) und 6-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-nicotinsäure (A61, 0,11 g, 0,45 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (5 ml) und Et₃N (0,35 ml) gibt man HOBT (0,09 g, 0,45 mmol) und röhrt 40 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,12 g, 0,45 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,2 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)], R_f = 0,23.

MS: ber.: C₄₈H₇₂N₆O₁₁ (909,14), gef.: [MH⁺] 909,2

A39. 4-O-Benzyl-6-N-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-1-oxy carbonyl]-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 4-O-Benzyl-6-N-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-1-oxy carbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A52, 0,5 g, 0,85 mmol) in CH₂Cl₂ (2,5 ml) und DIPEA (0,7 ml) wird vorgelegt. Bei einer Temperatur von -14°C wird eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (1,34 ml, 2,53 mmol) zugetropft. Nach 20 min bei -12°C röhrt man 2 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (1,5 ml) gelöst, und danach mit DIPEA (1,5 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 0,33 g, 1,01 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (10 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,11 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)], R_f = 0,30.

MS: ber.: C₄₉H₇₈N₆O₁₂ (943,0), gef.: [MH⁺] 943,2

A40. 6-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinyl-carbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-6-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A37, 0,3 g, 0,33 mmol) wird bei RT in MeOH (10 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,2 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 1,5 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,32 g) als farbloses Harz. Die Verbindung kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)], R_f = 0,30.

MS: ber.: C₄₂H₇₃N₅O₁₁ (824,08), gef.: [MH⁺] 824,1

A41. 3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-amino-pentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A42, 0,28 g, 0,32 mmol) wird bei RT in MeOH (8 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,25 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 1,5 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,22 g) als farblosen Feststoff. Die Verbindung kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (1:1)], R_f = 0,29.

MS: ber.: C₄₂H₇₆N₄O₁₀ (797,1), gef.: [MH⁺] 798,2

A42. 4-O-Benzyl-3,6-Di-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 3,6-Di-O-(5-Aminopentyl)-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,9 g, 2,2 mmol) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonsäure (1,25 g, 4,8 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (10 ml) und Et₃N (1,7 ml) gibt man HOBT (0,95 g, 6,4 mmol) und röhrt 30 min bei RT. Anschließend wird EDC (1,4 g, 6,9 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (25 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (20 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (6:4)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,1 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, Tol/ Ac (6:4)], R_f = 0,36.

MS: ber.: C₄₉H₈₂N₄O₁₀ (887,2), gef.: [MH⁺] 888,3

A43. Trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin

4-(1-[trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)cyclohexyl]carbonyl)-piperazin-1-carbonsäure-benzylester (A44, 0,4 g, 0,87 mmol) wird bei RT in MeOH (20 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,2 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 3 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,28 g) als farblosen Feststoff. Die Verbindung konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (9:1)], R_f = 0,10.

A44. 4-(1-[Trans-4-(N-tert-butoxycarbonylaminomethyl)cyclohexyl]-carbonyl)-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexancarbonsäure (0,40 g, 1,55 mmol) und Benzyloxycarbonyl-1-piperazin (0,34 g, 1,55 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (9 ml) und Et₃N (0,96 ml) gibt man HOBT (0,16 g, 1,2 mmol) und röhrt 20 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,23 g, 1,2 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (9:1)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,71 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (9:1)], R_f = 0,24.

A45. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A46, 1,8 g, 2,56 mmol) wird in absolutem THF (16 ml) gelöst und mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in absolutem THF [4,6 ml (2,56 mmol) einer 1 molaren Lösung] versetzt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei RT gerührt. Anschließend verdünnt man mit Essigsäureethylester (20 ml) und extrahiert (2 x) mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml), trocknet über MgSO₄, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (7:3)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,15 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (7:3)], R_f = 0,39.

A46. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (9 ml, 21,42 mmol) wird vorgelegt und auf eine Innentemperatur von -14°C gekühlt. 4-O-Benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A53, 3,0 g, 8,51 mmol) wird in CH₂Cl₂ (9 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (3,9 ml) zugetropft und 15 min bei -14°C gerührt. Anschließend röhrt man 2 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (14 ml) gelöst, und danach mit DIPEA (14 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 3,3 g, 10,21 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (20 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,8 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (95:5)], R_f = 0,21.

A47. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxymethyl-D-glucopyranose

Eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (1,7 ml, 4,05 mmol) wird vorgelegt und auf eine Temperatur von -14°C gekühlt. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxymethyl-D-glucopyranose (A66, 0,5 g, 1,6 mmol) wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst und langsam zugetropft. Danach wird DIPEA (0,72 ml) zuge tropft und 15 min bei -14°C gerührt. Anschließend röhrt man 1 h bei RT. Es wird nochmals eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (0,4 ml, 1,0 mmol) sowie DIPEA (0,17 ml) zugetropft und weitere 20 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird dann im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (3 ml) gelöst, und danach mit DIPEA (2,5 ml) und trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A43, 0,57 g, 1,76 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (10 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (10 ml) extrahiert (2x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,72 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (8:2)], R_f = 0,38.

A48. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxyl-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxymethyl-D-glucopyranose (A47, 0,7 g, 1,06 mmol) in Methanol (3 ml) gibt man eine 5 N wässrige Lösung von NaOH (0,52 ml) und röhrt 1,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit 1 N HCl vorsichtig auf pH 3 eingestellt. Man verdünnt mit Essigsäureethylester (20 ml) und extrahiert mit H₂O (15 ml). Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird die organi-

sche Phase im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,68 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (6:4)], $R_f = 0,05$.

A49. 6-O-(5-Aminopentyl)-4-O-benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethyl-cyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-(5-phthalimidopentyl)-D-glucopyranose (A50, 2,5 g, 3,11 mmol) in Ethanol (50 ml) gibt man Hydrazin Monohydrat (0,4 ml, 8,2 mmol) und röhrt über Nacht bei RT. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit EtOH (10 ml) nachgespült und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in CH_2Cl_2 (50 ml) aufgenommen und mit 1 N NaOH (35 ml) extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (2,1 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (1:1)], $R_f = 0,05$.

A50. 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-1,2-didesoxy-6-O-(5-phthalimidopentyl)-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 5-Phthalimido-1-pentanol (2,21 g, 9,46 mmol) und 2,6-Di-tert-butyl-4-methyl-pyridin (1,95 g, 9,46 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (35 ml) tropft man (Glasspritze) Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,58 ml, 9,46 mmol) und röhrt 10 min bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (35 ml) verdünnt und mit einer wäßrigen NaCl-Lösung (25 ml) extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (35 ml) aufgenommen und 4-O-Benzyl-3-O-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose (A45, 1,86 g, 3,15 mmol) zugegeben. Unter Rühren bei RT gibt man nacheinander NaH (0,9 g, 22,7 mmol, 60%lg), 15-Krone-5 (1 ml) zu (Reaktionslösung färbt sich orange-gelb). Nach 4 h röhren bei RT gießt man das Reaktionsgemisch auf eine wäßrige NH_4Cl -Lösung (40 ml), extrahiert (2 x) mit CH_2Cl_2 (50 ml), trocknet über die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 , filtriert ab und engt im Vakuum ein. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (7:3)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (2,5 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (75:25)], $R_f = 0,26$.

A51. [Trans-4-(N-tert-butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-4-amino-1-butanol

Zu einer Lösung aus trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonsäure (2,0 g, 7,8 mmol) und 4-Amino-1-butanol (0,72 ml, 7,8 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (90 ml) und Et_3N (6,2 ml) gibt man HOBT (1,5 g, 11,1 mmol) und röhrt 30 min bei RT. Anschließend wird EDC (2,2 g, 11,5 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (50 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung (60 ml) extrahiert (2 x), über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH_2Cl_2 / MeOH (98:2)]

Über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (2,45 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)], R_f = 0,40.

A52. 4-O-Benzyl-6-N-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-1-oxycarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 6-Amino-4-O-benzyl-1,2-didesoxyglucopyranose (A57, 0,7 g, 2,13 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) und DIPEA (1 ml) wird vorgelegt. Bei einer Temperatur von -12°C wird eine 20%ige Lösung von Phosgen in Toluol (2,25 ml, 4,25 mmol) zugetropft. Nach 20 min bei -12°C röhrt man 7 h bei RT. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und mit Toluol koevaporiert (2 x). Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (4 ml) gelöst, und danach mit DIPEA (4 ml) und [trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-4-amino-1-butanol (A51, 0,51 g, 2,13 mmol) versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (10 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (98:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,8 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (95:5)], R_f = 0,31.

A53. 4-O-Benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (3,0 g, 12,6 mmol) wird in absolutem DMF (24 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit tert-Butyldimethylsilylchlorid (1,9 g, 12,6 mmol) versetzt. Nach Erwärmung auf RT wird die Reaktionslösung 3 h gerührt. Man verdünnt mit Essigsäureethylester (50 ml) und extrahiert (3 x) mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (20 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (9:1)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (4,02 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (8:2)], R_f = 0,64.

A54. 3,6-O-tert-Butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

1,2-Didesoxy-D-galactopyranose (4,48 g, 30,65 mmol) wird bei RT in absolutem DMF (50 ml) gelöst und mit Imidazol (5,22 g, 76,63 mmol) versetzt. Anschließend gibt man tert-Butyldimethylsilylchlorid (9,24 g, 61,3 mmol) zu und läßt über Nacht röhren. Die Reaktionslösung wird mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) verdünnt und mit EE (60 ml) extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [PE/ EE (20:1)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung 7,0 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel, Glasplatten, [PE/ EE (9:1)], R_f = 0,54.

A55. 4-O-Methyl-3,6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

3,6-Di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A54, 4,0 g, 10,6 mmol) wird bei RT in abs. DMF (20 ml) gelöst. Dazu gibt man Methyliodid (1,06 ml, 17,0 mmol) und anschließend NaH (0,9 g, 22,5 mmol 60%ig). Es wird bei RT 2 h gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [PE/ EE (95:5)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung 3,52 g als farbloses Öl. DC, Kieselgel, Glasplatten, [PE/ EE (95:5)], R_f = 0,35.

A56. 4-O-Methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

4-O-Methyl-3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A55, 3,5 g, 8,96 mmol) wird bei RT in abs. THF (39 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (19 ml, 19,7 mmol) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und anschließend mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) verdünnt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester (3 x) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Es wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Nach der Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule erhält man die Titelverbindung (1,0 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [PE/ EE (1:1)], R_f = 0,11.

A57. 6-Amino-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 6-Azido-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A58, 6,1 g, 23,1 mmol) in Diethylether (400 ml) wird bei 0°C gerührt und langsam eine Lösung von LiAlH₄ (3,53 g, 93 mmol) in Diethylether (100 ml) zugetropft. Nach 2 h röhren bei RT wird auf 0°C abgekühlt und das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit einer halbgesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (150 ml) versetzt. Nach der Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase mit einem Gemisch von CH₂Cl₂/ MeOH (8:2, 200 ml) extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (4,7 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (1:1)], R_f = 0,14.

A58. 6-Azido-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-6-O-toluolysulfonyl-D-glucopyranose (A59, 7,1 g, 18,1 mmol) in absolutem Dimethylformamid (500 ml) gibt man NaN₃ (3,55 g, 54,3 mmol) und röhrt 3 h bei 120°C. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Essigsäureethylester (150 ml) aufgenommen und mit H₂O extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (4,5 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (8:2)], R_f = 0,39.

A59. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-6-O-Toluolysulfonyl-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (5,0 g, 21,0 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (55 ml) gibt man bei 0°C, nacheinander absolutes Pyridin (10,5 ml) und p-Toluolsulfonsäurechlorid (4,25 g, 22,3 mmol) und lässt 2 h röhren. Danach röhrt man über Nacht bei RT. Die Reaktionslösung wird mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) verdünnt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester (3 x) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Es wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Nach der Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (8:2)] über eine Kieselgelsäule erhält man die Titelverbindung (7,1 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/ Aceton (8:2)], R_f = 0,30.

A60. 6-Aminomethyl-nicotinsäure

6-Cyanonicotinsäure (0,2 g, 1,35 mmol) wird bei RT in MeOH (10 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,07 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrrieranlage 1 h bei RT gerührt. Ein farbloser Niederschlag fällt aus dem Reaktionsgemisch aus. Anschließend wird das Gemisch mit H₂O (10 ml) verdünnt, der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,2 g) als farblosen Feststoff. Die Verbindung kann ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden.

A61. 6-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-nicotinsäure

Zu einer Lösung von 6-Aminomethyl-nicotinsäure (A60, 0,2 g, 1,31 mmol) in Dioxan/ H₂O (3,5 ml, 2,5:1) gibt man nacheinander Et₃N (0,5 ml, 2,63 mmol) und Di-tert-butyldicarbonat (0,29 g, 1,32 mmol) zu und röhrt bei RT über Nacht. Danach gibt man nochmals Et₃N (0,2 ml, 1,05 mmol) und Di-tert-butyldicarbonat (0,05 g, 0,23 mmol) zu und lässt weitere 5 h bei RT röhren. Das Reaktionsgemisch wird mit halbgesättigter wäßriger NaHCO₃-Lösung (10 ml) verdünnt und mit Essigsäureethylester (15 ml, 3 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,24 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel, Glasplatten, [EtOH/ H₂O (9:1)], R_f = 0,70.

A62. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

3,6-Di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A54, 7,0 g, 18,58 mmol) wird bei RT in abs. DMF (80 ml) gelöst. Dazu gibt man Benzylbromid (3,50 ml, 29,73 mmol) und anschließend NaH (1,5 g, 37,16 mmol 60%ig). Es wird bei RT 12 h gerührt. Als nächstes werden 5 ml MeOH zugegeben und es wird weitere 15 min gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung

mittels Chromatographie [PE/ EE (95:5)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung 7,6 g als farbloses Öl. DC, Kieselgel, Glasplatten, [PE/ EE (9:1)], $R_f = 0,50$.

A63. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose

4-O-Benzyl-3,6-di-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose (A62, 7,6 g, 16,3 mmol) wird bei RT in abs. THF (70 ml) gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (36 ml, 35,9 mmol) versetzt. Es wird über Nacht gerührt und anschließend mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (50 ml) verdünnt. Man extrahiert mit Essigsäureethylester (3 x) und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Es wird abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Nach der Reinigung mittels Chromatographie [Toluol/ Aceton (7:3)] über eine Kieselgelsäule erhält man die Titelverbindung (2,88 g) als farblose Kristalle. DC, Kieselgel, (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], $R_f = 0,34$

A64. 3,6-Di-O-(5-Aminopentyl)-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-di-desoxy-3,6-Di-O-(5-Phthalimidopentyl)-D-glucopyranose (A65, 1,3 g, 1,95 mmol) in Ethanol (30 ml) gibt man Hydrazin Monohydrat (0,38 ml, 7,8 mmol) und röhrt über Nacht bei RT. Anschließend wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit EtOH (10 ml) nachgespült und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in CH₂Cl₂ (30 ml) aufgenommen und mit 1 N NaOH (15 ml) extrahiert (3 x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält die Titelverbindung (0,9 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (1:1)], $R_f = 0,05$.

A65. 4-O-Benzyl-1,2-di-desoxy-3,6-Di-O-(5-Phthalimidopentyl)-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 5-Phthalimido-1-pentanol (2,94 g, 12,6 mmol) und 2,6-Di-tert-butyl-4-methyl-pyridin (2,6 g, 12,6 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (25 ml) tropft man (Glasspritze) Trifluormethansulfonsäure-anhydrid (2,1 ml, 12,6 mmol) und röhrt 15 min bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (35 ml) verdünnt und mit einer wäßrigen NaCl-Lösung (25 ml) extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH₂Cl₂ (25 ml) aufgenommen und 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (0,5 g, 2,1 mmol) zugegeben. Unter Röhren bei RT gibt man nacheinander NaH (0,6 g, 15,1 mmol, 60%ig), 15-Krone-5 (0,5 ml) zu (Reaktionslösung färbt sich orange-gelb). Nach 3,5 h röhren bei RT gießt man das Reaktionsgemisch auf eine wäßrige NH₄Cl-Lösung (30 ml), extrahiert (2 x) mit CH₂Cl₂ (50 ml), trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄, filtriert ab und engt im Vakuum ein. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (1,3 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (8:2)], $R_f = 0,15$.

A66. 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-6-O-methylcarboxymethyl-D-glucopyranose

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (6 g, 25,2 mmol) wird in Dioxan (100 ml) gelöst und nach der Zugabe von NaH (10,0 g, 252 mmol) 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und Bromessigsäuremethylester (23,1 ml, 252 mmol) zugetropft. Es wird 4 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend mit methanolischer HCl neutralisiert, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, nicht gelöste Anteile abfiltriert und das Filtrat erneut im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [Tol/ Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,79 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel, Glasplatten, [Tol/ Ac (8:2)], $R_f = 0,47$.

A67. 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu 12,0 ml (22,7 mmol) einer auf 0°C gekühlten 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol wird innerhalb von 60 Min eine Lösung aus 480 mg (2,0 mmol) 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und 5,0 ml (29,2 mmol) Diisopropylethylamin in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Man lässt 30 min unter Eiskühlung und 2,5 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 30 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 5,0 ml (29,2 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0°C innerhalb von 35 min eine Lösung von 1,29 g (4,0 mmol) 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin in 40 ml Dichlormethan. Man lässt 25 min unter Eiskühlung und 12 h bei RT röhren. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 100 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach Kieselgelchromatographie (Toluol/Aceton = 6,5:3,5) werden 1,12 g Rohprodukt erhalten. Durch weitere Aufreinigung mittels HPLC (Gradient Wasser/Acetonitril = 40:60 → 4:96) erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 106 °C.

MS: ber.: C₄₉H₆₄N₆O₁₂ (928,51) gef.: [MH⁺] 929,0

A68. 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu 6,0 ml (11,4 mmol) einer auf 0°C gekühlten 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol wird innerhalb von 40 min eine Lösung aus 240 mg (1,0 mmol) 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und 2,5 ml (14,6 mmol) Diisopropylethylamin in 15 ml Dichlormethan zugetropft. Man lässt 30 min unter Eiskühlung und 2 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 20 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan gelöst und mit 2,5 ml (14,6 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0°C innerhalb von 40 min eine Lösung von 670 mg (2,0 mmol) 4-[3-(tert-

Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamino]-piperidin (Ausgangsverbindung A113) in 20 ml Dichlormethan. Man läßt 20 min unter Eiskühlung und 12 h bei RT röhren. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 7:3). Man erhält 260 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₁H₆₈N₆O₁₂ (956,54) gef.: [MH⁺] 957,0

A69. 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu 12,0 ml (22,7 mmol) einer auf 0°C gekühlten 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol wird innerhalb von 45 min eine Lösung aus 480 mg (2,0 mmol) 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und 5,0 ml (29,2 mmol) Diisopropylethylamin in 30 ml Dichlormethan zugetropft. Man läßt 30 min unter Eiskühlung und 2.5 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 30 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 30 ml Dichlormethan gelöst und mit 5,0 ml (29,2 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0°C innerhalb von 40 min eine Lösung von 1.44 g (4,0 mmol) 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin (Ausgangsverbindung A114) in 40 ml Dichlormethan. Man läßt 10 min unter Eiskühlung und 12 h bei RT röhren. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 6:4). Man erhält 700 mg der Titelverbindung als festes hellgelbes Öl.

MS: ber.: C₅₁H₇₀N₈O₁₂ (986,56) gef.: [MH⁺] 987,1

A70. 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 1,02 g (2,8 mmol) 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzyl-aminocarbonylamino]-piperidin (Ausgangsverbindung A115) in 4 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 520 mg (1,2 mmol) 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A98) in 1 ml Dimethylformamid vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Tage bei 50 °C gerührt. Nun wird mit 25 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 25 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 540 mg der Titelverbindung als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₅₃H₇₄N₈O₁₂ (1014,59), gef.: [MH⁺] 1015,1

A71. 3,6-Di-O-{4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 960 mg (2,76 mmol) 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A116) in 2 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 520 mg (1,2 mmol) 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A98) in 1 ml Dimethylformamid vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage bei RT gerührt. Nun wird mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 29:1). Man erhält 750 mg der Titelverbindung als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₅₃H₇₂N₆O₁₂ (984,57), gef.: [MH⁺] 985,1

A72. 3,6-Di-O-{4-trans-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 850 mg (2,0 mmol) 4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylamin (Ausgangsverbindung A 117) in 15 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 1,72 g (4,6 mmol) 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A98) in 10 ml Dimethylformamid vereinigt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Tage bei 50 °C gerührt. Anschließend wird bis zur Trockene einrotiert und chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 29:1). Man erhält 980 mg der Titelverbindung als farbloses Pulver.

MS: ber.: C₅₇H₈₀N₆O₁₂ (1040,63), gef.: [MH⁺] 1041,1

A73. 3,6-Di-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 200 mg (0,84 mmol) 4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und 2,04 ml (11,7 mmol) Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird bei 0 – 2 °C innerhalb von 10 min mit 4,4 ml (8,4 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt auf RT kommen und röhrt 1 h nach. Anschließend wird eingeengt und mit 3 x 5 ml Toluol koevaporiert. Der Rückstand wird in 8 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 2,04 ml (11,7 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Zu dieser Lösung tropft man bei 0 – 2 °C innerhalb von 15 min eine Suspension von 620 mg (1,84 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (Ausgangsverbindung A118) in 20 ml Dichlormethan. Nach 15 min lässt man auf RT kommen und röhrt 18 h nach. Man hydrolysiert mit 10 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trennt die organische Phase ab und extra-

hiert die wässrige Phase mit 2 x 25 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol = 10:1). Man erhält 140 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 200°C (Sintern ab 145°C).

MS: ber.: C₄₉H₆₆N₈O₁₂ (959,1), gef.: [MH⁺] 959,2

A74. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine auf 0 – 2°C gekühlte Lösung von 565 mg (0,92 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 0,96 ml (5,52 mmol) Diisopropylethylamin in 4 ml Dichlormethan wird mit 2,24 ml (4,24 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 30 min bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 10 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,48 ml (2,26 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 370 mg (1,11 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (Ausgangsverbindung A118) in 2 ml Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 25 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 1:1). Man kristallisiert aus Diisopropylether und erhält 370 mg der Titelverbindung vom Schmp. 140°C.

MS: ber.: C₅₀H₆₈N₈O₁₂ (973,1), gef.: [MH⁺] 973,2

A75. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminoo-2-methylpyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine auf 0 – 2°C gekühlte Lösung von 750 mg (1,22 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 1,93 ml (10,93 mmol) Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird mit 4,5 ml (8,54 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 30 min bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 15 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,5 ml (8,5 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 510 mg (1,46 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (Ausgangsverbindung A119) in 15 ml Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 25 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:0,3:0,2). Man erhält 440 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

MS: ber.: C₅₁H₇₀N₆O₁₂ (987,17), gef.: [MH⁺] 987,3

A76. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

250 mg (0,28 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-nitrobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A77) werden in 50 ml Methanol 6 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Toluol/Aceton = 1:1) und erhält 100 mg der Titelverbindung als hellgelben amorpher Feststoff.

MS: ber.: C₃₉H₅₅N₇O₁₀ (871,49), gef.: [MH⁺] 872,0

A77. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl}-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-nitrobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine auf –10°C gekühlte Lösung von 860 mg (1,4 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 2,44 ml (14 mmol) Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird mit 3,3 ml (6,3 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Kühlung und 1 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 20 ml Toluol. Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,22 ml (7 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C innerhalb von 15 min eine Suspension von 505 mg (1,68 mmol) 1-(4-Nitro-benzylaminocarbonyl)-piperidin in 5 ml Dichlormethan und 2 ml DMF. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 2:1). Man erhält 260 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

MS: ber.: C₄₆H₅₉N₇O₁₂ (902,02), gef.: [MH⁺] 902,1

A78. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine auf 0 – 2°C gekühlte Lösung von 400 mg (0,64 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 0,7 ml (3,86 mmol) Diisopropylethylamin in 4 ml Dichlormethan wird mit 1,56 ml (2,96 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 30 min bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 15 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,35 ml (1,93 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 280 mg (0,77 mmol) 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-cyclohexylmethylamin (Ausgangsverbindung A121) in 5 ml Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 2:1). Man kristallisiert aus Diisopropylether und erhält 250 mg der Titelverbindung vom Schmp. 160° C (Sintern ab 130°C).

MS: ber.: C₅₂H₇₂N₈O₁₂ 1001,2, gef.: [MH⁺] 1001,2

A79. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethy-ylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 1,18 g (1,92 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 3,02 ml (17,4 mmol) Diisopropylethylamin in 15 ml Dichlormethan wird bei 0 – 2 °C innerhalb von 10 min mit 7,05 ml (13,44 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 3 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 25 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 2,35 ml (13,5 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 870 mg (2,31 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (Ausgangsverbindung A118) in 30 ml Dichlor-

methan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man kristallisiert aus Diisopropylether und erhält 840 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 200°C (Sintern ab 130°C).

MS: ber.: C₅₃H₇₄N₈O₁₂ (1015,23), gef.: [MH⁺] 1015,3

A80. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

530 mg (0,5 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-nitrobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A81) werden in 20 ml Methanol 2 h an Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:0,3:0,2). Das Produkt wird aus Diethylether kristallisiert und man erhält 196 mg der Titelverbindung vom Schmp. 162°C (Sintern ab 110°C).

MS: ber.: C₄₈H₆₅N₇O₁₀ (900,1), gef.: [MH⁺] 900,2

A81. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-nitro-benzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 690 mg (1,12 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 1,37 ml (7,9 mmol) Diisopropylethylamin in 15 ml Dichlormethan wird bei 0 – 2 °C innerhalb von 10 min mit 3 ml (5,61 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 3 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 15 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,95 ml (11,2 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 360 mg (1.23 mmol) 4-trans-(4-Nitro-benzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamin Hydrochlorid (Ausgangsverbindung A123) in 2 ml Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und

das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:0,3:0,2) und erhält 570 mg der Titelverbindung als gelbliches Öl.

MS: ber.: C₄₈H₆₃N₇O₁₂ (930,1), gef.: [MH⁺] 930,1

A82. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

350 mg (0,38 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-nitrobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A83) werden in 20 ml Methanol 1,5 h an Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:0,3:0,2). Das Produkt wird aus Diethylether kristallisiert und man erhält 162 mg der Titelverbindung vom Schmp. 135°C (Sintern ab 90°C).

MS: ber.: C₄₈H₅₉N₇O₁₀ (894,05), gef.: [MH⁺] 894,1

A83. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-nitrobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 700 mg (1,14 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 1,8 ml (10,29 mmol) Diisopropylethylamin in 10 ml Dichlormethan wird bei 0 – 2 °C innerhalb von 10 min mit 4,14 ml (7,9 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 15 min unter Eiskühlung und 2 h bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 3 x 20 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,6 ml (3,43 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Dazu tropft man bei 0 – 2°C eine Suspension von 400 mg (1,37 mmol) 3-(4-Nitro-benzylaminocarbonyl)-benzylamin Hydrochlorid (Ausgangsverbindung A124) in 2 ml Dichlormethan. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei RT gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 20 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Toluol/Aceton = 1:1). Man kristallisiert aus Diisopropylether und erhält 420 mg der Titelverbindung vom Schmp. 115°C.

MS: ber.: C₄₈H₅₇N₇O₁₂ (924,06), gef.: [MH⁺] 924,0

A84. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

530 mg (0,75 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 212 mg (0,9 mmol) 4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A125) werden in 15 ml Dichlormethan suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird 6 Tage bei RT gerührt. Man versetzt mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5). Nach Einengen der produkthaltigen Fraktionen werden 470 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

MS: ber.: C₄₅H₆₂N₈O₁₀ (875,04), gef.: [MH⁺] 875,3

A85. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

800 mg (1,13 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 420 mg (1,36 mmol) 4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A126) in 20 ml Dichlormethan werden analog zur Darstellung von A84 umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) werden 780 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

MS: ber.: C₄₆H₆₄N₈O₁₀ (889,07), gef.: [MH⁺] 889,3

A86. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-{4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl}-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

840 mg (1,19 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 400 mg (1,42 mmol) 4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A127) in 20 ml Dichlormethan werden analog zur Darstellung von A84 umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) werden 850 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

MS: ber.: C₄₇H₆₆N₈O₁₀ (903,1), gef.: [MH⁺] 903,3

A87. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

740 mg (1,04 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 380 mg (1,25 mmol) 4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A128) in 20 ml Dichlormethan werden analog zur Darstellung von A84 umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) werden 680 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

MS: ber.: C₄₈H₆₈N₈O₁₀ (917,12), gef.: [MH⁺] 917,4

A88. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

600 mg (0,84 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 320 mg (1,01 mmol) 4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin (Ausgangsverbindung A129) in 20 ml Dichlormethan werden analog zur Darstellung von A84 umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) werden 680 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten.

MS: ber.: C₅₀H₇₂N₈O₁₀ (945,18), gef.: [MH⁺] 945,4

A89. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-amino-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

290 mg (0,37 mmol) 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A108) und 145 mg (0,44 mmol) [4-(4-Aminobutylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (Ausgangsverbindung A131) in 3 ml Dichlormethan und 2 ml DMF werden 12 h bei 40°C und 72 h bei RT gerührt. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1) und Kristallisation aus Diethylether werden 170 mg der Titelverbindung vom Schmp. 156-162°C erhalten.

MS: ber.: C₄₉H₇₃N₇O₁₂ (951,58) gef.: [MH⁺] 952,2

A90. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

290 mg (0,37 mmol) 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A108) und 160 mg (0,44 mmol) 4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin (Ausgangsverbindung A130) in 3 ml Dichlormethan und 2 ml DMF werden 18 h bei 40°C und 72 h bei RT gerührt. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mit 3 x 20 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1) und Kristallisation aus Diethylether werden 220 mg der Titelverbindung vom Schmp. 145°C erhalten.

MS: ber.: C₅₀H₆₈N₈O₁₂ (972,55), gef.: [MH⁺] 973,2

A91. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[2-(6-aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

485 mg (0,69 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) und 160 mg (0,82 mmol) 3-Amino-N-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-propionsäureamid (Ausgangsverbindung A132) werden in 5 ml DMF 18 h bei RT gerührt. Man engt ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mit 3 x 25 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) und das Produkt aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 480 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₂H₅₆N₈O₁₀ (832,45), gef.: [MH⁺] 833,2

A92. 3-O-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylamino-carbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

und

A93. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

410 mg (0,40 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-1-benzyloxycarbonylaminomethyl)-1-benzyloxycarbonylaminomethyl]-indazol-3-yl]-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A97) in 20 ml Eisessig werden an Palladium/Kohle (10%) 8 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel, koevaporiert mit 50 ml Toluol und 50 ml Methanol. Nach chromatographischer Reinigung des Rohprodukts (EE/Methanol/Essigsäure = 40:10:1-0:99:1) werden 200 mg der Titelverbindung A92 als farbloser Schaum isoliert. Als Nebenprodukt fallen 20 mg der Titelverbindung A93 als farbloser Schaum an.

A92: MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (898,43), gef.: [MH⁺] 899,3

A93: MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (899,42), gef.: [MH⁺] 900,0

A94. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

170 mg (0,17 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[2-[(6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl)-eth-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A99) in 80 ml DMF werden an Palladium/Kohle (10%) 8 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum (Badtemp. < 45°C) und erhält 133 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (794,36), gef.: [MH⁺] 795,0

A95. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

240 mg (0,23 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A100) in 100 ml DMF werden an Palladium/Kohle (10%) 8 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum (Badtemp. < 45°C) und erhält 180 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (898,42), gef.: [MH⁺] 899,0

A96. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

300 mg (0,287 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[(6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A101) in 100 ml DMF werden an Palladium/Kohle (10%) 6 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum (Badtemp. < 45 °C) und erhält 265 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (912,44), gef.: [MH⁺] 913,0

A97. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-(1-benzyloxycarbonylamo-1-iminomethyl)-1-benzyloxy-carbonyl-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose Dihydrochlorid

Eine auf 0 – 2°C gekühlte Lösung von 244 mg (0,4 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 0,17 ml (1,2 mmol) Triethylamin in 3 ml Dichlormethan wird mit 0,53 ml (1,0 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Man lässt 30 min unter Eiskühlung und 90 min bei RT röhren. Man engt ein und koevaporiert das Reaktionsgemisch mit 4 x 10 ml Toluol.

Der Rückstand wird in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 – 2°C zu einer Lösung von 0,28 ml (2,0 mmol) Triethylamin und 225 mg (0,4 mmol) 6-(1-Benzyloxycarbonylamo-1-iminomethyl)-3-(3-aminopropylaminocarbonyl)-1-benzyloxycarbonyl-indazol Hydrochlorid (A156) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei RT gerührt, eingeengt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

A98. 4-O-Benzyl-3,6-di-O-(1-imidazo-carbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 4-O-Benzyl-1,2-Didesoxy-glucopyranose (0,8 g, 3,3 mmol) in absolutem CH₂Cl₂ (10 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (1,6 g, 9,9 mmol) und röhrt 45 min bei RT. Die Reaktionslösung wird mit wässriger halbgesättigter NaCl-Lösung (20 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert. Man trocknet die organische Phase über MgSO₄ und engt im Vakuum ein. Die so erhaltene Titelverbindung wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

A99. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-[(6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 250 mg (0,36 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(2-aminoeth-1-ylamino-carbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A102) in 15 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 121 mg (0,36 mmol) 6-Aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-carbonsäure (Ausgangsverbindung A155), mit 74 µl (0,54 mmol) Triethylamin und 102 mg (0,54 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 20 h bei RT gerührt. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 20:1 → 10:1). Man erhält 180 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (1018,44), gef.: [MH⁺] 1019,1

A100. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl]-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 220 mg (0,31 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(3-aminoprop-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A103) in 15 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 104 mg (0,31 mmol) 6-Aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-carbonsäure (Ausgangsverbindung A155), mit 64 µl (0,46 mmol) Triethylamin und 89 mg (0,46 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 20:1 → 10:1). Man erhält 240 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₈O₈ (1032,46), gef.: [MH⁺] 1033,1

A101. 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[(6-aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 410 mg (0,56 mmol) 3-O-[4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-aminobut-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A103) in 20 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 190 mg (0,56 mmol) 6-Aminocarbonyl-1-benzyloxycarbonyl-indol-3-carbonsäure (Ausgangsverbindung A155), mit 117 µl (0,86 mmol) Triethylamin und 162 mg (0,86 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 20:1 → 10:1). Man erhält 300 mg der Titelverbindung als farbloses amorphes Pulver.

MS: ber.: C₃₇H₄₈N₆O₈ (1046,47), gef.: [MH⁺] 1047,1

A102. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-6-O-(2-aminoeth-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 0,34 ml (5,0 mmol) 1,2-Diaminoethan in 10 ml Dichlormethan tropft man eine Lösung von 356 mg (0,5 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) in 10 ml Dichlormethan. Man lässt 16 h bei RT röhren, versetzt anschließend mit 20 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 340 mg der Titelverbindung.

A103. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(3-aminoprop-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 0,25 ml (3,0 mmol) 1,3-Diaminopropan in 5 ml Dichlormethan tropft man eine Lösung von 210 mg (0,3 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) in 10 ml Dichlormethan. Man lässt 16 h bei RT röhren, versetzt anschließend mit 20 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 220 mg der Titelverbindung.

A104. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(4-aminobut-1-ylaminocarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 0,8 ml (8,0 mmol) 1,4-Diaminobutan in 10 ml Dichlormethan tropft man eine Lösung von 510 mg (0,72 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A105) in 10 ml Dichlormethan. Man lässt 20 h bei RT röhren, versetzt anschließend mit 20 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 20:4:1). Man erhält 470 mg der Titelverbindung.

A105. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3.0 g (49 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A106) und 0,95 g (5,87 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 50 ml Dichlormethan 30 min unter Eiskühlung und 18 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand 30 min im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3.55 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A106. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 14,3 g (19,7 mmol) 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-t-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A107) in 100 ml THF werden 39,4 ml (39,4 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 3 h bei RT wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit verdünnter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, und mit 3 x 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man erhält 11,87 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A107. 3-O-{4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

71 ml (135 mmol) einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol werden auf 0 – 2°C gekühlt. Dazu tropft man über 50 min eine Lösung von 9,5 g (26,95 mmol) 4-O-Benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A53) und 33 ml (189 mmol) Diisopropylethylamin in 100 ml Dichlormethan. Zuerst wird unter Eiskühlung (20 min), dann bei RT (90 min) nachgerührt. Man engt ein und koevaporiert mit 2 x 50 ml Toluol. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 33 ml (189 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und die Lösung wiederum auf 0 – 2°C gekühlt. Dazu tropft man über 20 min 9,4 g (26,95 mmol) 1-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin (Ausgangsverbindung A130) und röhrt 30 min unter Kühlung und 2 h bei RT nach. Man versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 200 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Toluol/Ethylacetat = 1:1). Man erhält 14,34 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A108. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

440 mg (0,73 mmol) 3-O-{4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A109) und 165 mg (1,0 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 5 ml Dichlormethan 4 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand 30 min im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

A109. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 1,19 g (1,67 mmol) 3-O-{4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A110) in 12 ml THF werden 3,33 ml (3,33 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 10 h bei RT wird zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit Wasser hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Ethylacetat → Ethylacetat/Methanol = 10:1). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 490 mg der Titelverbindung vom Schmp. 136-138°C.

A110. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4,08 g (12,2 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (Ausgangsverbindung A118) und 4,50 g (10,16 mmol) 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A111) in 260 ml DMF werden 3 Tage bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend eingeengt, mit Wasser versetzt und mit 350 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Rohprodukt zur Reinigung über Kieselgel chromatographiert (Toluol/Ethylacetat = 1:2 → Ethylacetat). Man erhält 1,35 g der Titelverbindung

A111. 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

8,8 g (25,0 mmol) 4-O-Benzyl-6-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (Ausgangsverbindung A53) und 5,26 g (32,5 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 100 ml Dichlormethan 1 h bei RT gerührt. Man hydrolysiert mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige

Phase mit 2 x 100 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 11,56 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A112. 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin

7,48 g (16,5 mmol) 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-carbon-säurebenzylester (Ausgangsverbindung A133) werden in 300 ml Methanol 2 h an Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 5,33 g der Titelverbindung als festes hellgelbes Öl.

A113. 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin

4,66 g (11,0 mmol) 1-Benzyl-4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin (Ausgangsverbindung A134) werden in 360 ml Eisessig 5 h an Palladium/Kohle (5%) bei 50°C hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan versetzt und mit 2 x 75 ml 2 N Natronlauge extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und erhält nach Kristallisation aus Diethylether 2,95 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff.

A114. 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin

13,77 g (28,5 mmol) 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A135) werden in 400 ml Methanol 4 h an Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 10,35 g der Titelverbindung als festes Öl.

A115. 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin

2,98 g (6,19 mmol) 1-Benzyl-4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin (Ausgangsverbindung A136) werden in 360 ml Eisessig 3,5 h an Palladium/Kohle (5%) bei 50°C hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und entfernt das Lösungsmittel. Das Rohprodukt wird mit 100 ml Dichlormethan versetzt und mit 2 x 75 ml 2 N Natronlauge extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und erhält nach Kristallisation aus Diethylether 1,94 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff.

A116. 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin

2,98 g (6,19 mmol) 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A137) werden in 150 ml Methanol 1 h an Palladium/Kohle

(5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 2,2 g der Titelverbindung als hellgelbes festes Öl.

A117. 4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexyl-methylamin

5,3 g (10,4 mmol) 4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylcarbaminsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A138) werden in 200 ml Methanol und 200 ml Dichlormethan 32 h an Palladium/Kohle (10%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 3,17 g der Titelverbindung vom Schmp. > 245°C.

A118. 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin

650 mg (0,81 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A139) werden in 25 ml Methanol und 25 ml THF 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 420 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 240°C.

A119. 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin

960 mg (2,0 mmol) 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A140) werden in 40 ml Methanol 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 560 mg der Titelverbindung als farbloser Schaum.

A120. 1-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-piperidin Hydrochlorid

2,25 g (8,5 mmol) 4-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester (Ausgangsverbindung A141) werden in 30 ml Dioxan gelöst und mit 6 ml (24 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 3 x 30 ml Diethylether coevaporiert. Man erhält 1,79 g der Titelverbindung.

A121. 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamin

530 mg (1,07 mmol) 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A142) werden in 30 ml Methanol und 40 ml THF 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 330 mg der Titelverbindung vom Schmp. > 245°C.

A122. 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamin

1,28 g (2,5 mmol) 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A143) werden in 100 ml Methanol 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 910 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A123. 4-trans-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamin Hydrochlorid

1,5 g (3,83 mmol) 4-trans-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäure-tert-butylester (Ausgangsverbindung A144) werden in 50 ml Dioxan gelöst und mit 10 ml (40 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 3 x 25 ml Diethylether coevaporiert. Man erhält 1,32 g der Titelverbindung.

A124. 3-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-benzylamin Hydrochlorid

2,1 g (5,4 mmol) 4-trans-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäure-tert-butylester (Ausgangsverbindung A144) werden in 70 ml Dioxan gelöst und mit 12 ml (48 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit 3 x 25 ml Diethylether coevaporiert. Man erhält 1,52 g der Titelverbindung.

A125. 4-[3-(Imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin

2,6 g (7,0 mmol) 4-[3-(Imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A146) in 50 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 1,65 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A126. 4-[4-(Imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin

860 mg (2,23 mmol) 4-[4-(Imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A147) in 80 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 560 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A127. 4-[5-(Imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin

740 mg (1,86 mmol) 4-[5-(Imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A148) in 80 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 490 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A128. 4-[6-(Imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin

720 mg (1,74 mmol) 4-[6-(Imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A149) in 80 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 482 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A129. 4-[8-(Imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin

820 mg (1,86 mmol) 4-[8-(Imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A150) in 80 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 580 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A130. 1-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin

41,7 g (86,4 mmol) 1-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A151) in 1,0 l Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 4 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 30,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A131. [4-trans-(4-Aminobutylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

1,52 g (3,29 mmol) [4-(4-Benzylaminobutylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (Ausgangsverbindung A152) in 85 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diisopropylether. Man erhält 860 mg der Titelverbindung vom Schmp. 132°C.

A132. 3-Amino-N-(6-aminopyridin-3-ylmethyl)-propionsäureamid

390 mg (119 mmol) {2-[(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)-aminocarbonyl]-ethyl}-carbaminsäure-benzylester (Ausgangsverbindung A153) in 60 ml Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 1 h lang hydriert. Man

filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 210 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A133. 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Eine Lösung von 5,0 g (19,5 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoësäure in 50 ml THF wird nacheinander mit 13,6 ml (97,2 mmol) Triethylamin, 4,0 g (29,6 mmol) Hydroxybenzotriazol und 10,0 g (29,6 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 4 h bei RT gerührt. Danach tropft man 4,3 g (19,5 mmol) Piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 50 ml THF innerhalb von 25 min zu und röhrt 20 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 120 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Man erhält nach Kristallisation aus Diethylether 7,99 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 123°C.

A134. 1-Benzyl-4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin

Eine Lösung von 1,6 g (6,36 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoësäure in 15 ml THF wird nacheinander mit 4,45 ml (31,8 mmol) Triethylamin, 1,3 g (9,54 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2,4 g (12,52 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach tropft man 1,22 g (6,36 mmol) 4-Amino-1-benzylpiperidin in 20 ml THF innerhalb von 10 min zu und röhrt 20 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 75 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Man erhält nach Kristallisation aus Diisopropylether 2,47 g der Titelverbindung als Feststoff vom Schmp. 137°C.

A135. 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 8,95 g (44,4 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 200 ml Dichlormethan werden bei 0°C 10,0 g (42,3 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 200 ml Dichlormethan zugetropft und 60 min nachgerührt. Danach werden 6,2 g (44,4 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan zugetropft und 1,5 h bei RT nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C erst 9,8 g (44,4 mmol) Piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 100 ml Dichlormethan und dann 6,2 g (44,4 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Toluol/Ethylacetat =1:1) und man erhält 13,77 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 128°C.

A136. 1-Benzyl-4-[3-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin

Zu einer Lösung von 4,24 g (21,0 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 100 ml Dichlormethan werden bei 0°C innerhalb von 60 min 4,73 g (20,0 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 45 ml Dichlormethan zugetropft und 40 min nachgerührt. Danach werden innerhalb von 10 min 3,0 ml (21,5 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 min bei 0°C und 1.5 h bei RT nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C erst 4,0 g (21,0 mmol) 4-Amino-1-benzylpiperidin in 20 ml Dichlormethan und dann 3,0 ml (21,5 mmol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch röhrt nun für 16 h bei RT. Dann wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat). Man erhält nach Kristallisation aus Diethylether 6,36 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 132°C.

A137. 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

Eine Lösung von 3,7 g (14,0 mmol) 4-(Benzylxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure in 50 ml THF wird nacheinander mit 9,8 ml (70,0 mmol) Triethylamin, 2,8 g (21,0 mmol) Hydroxybenzotriazol und 5,4 g (70,0 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 1,5 h bei RT gerührt. Danach tropft man 3,3 g (14,0 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 50 ml THF innerhalb von 12 min zu und röhrt 20 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 100 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Toluol/Aceton = 5:1) und man erhält nach Kristallisation aus Diethylether 3,01 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 121°C.

A138. 4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexyl-methylcarbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 4,1 g (14,0 mmol) 4-trans-(Benzylxycarbonylaminomethyl)-cyclo-hexancarbonsäure in 60 ml THF wird nacheinander mit 9,8 ml (70,0 mmol) Triethylamin, 2,8 g (21,0 mmol) Hydroxybenzotriazol und 5,4 g (70,0 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 1,5 h bei RT gerührt. Danach tropft man 3,3 g (14,0 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 50 ml THF innerhalb von 14 min zu und röhrt nach Zugabe von 30 ml THF 20 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Nach Kristallisation aus Diethylether erhält man 5,61 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 196°C.

A139. 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester

Eine Lösung von 2,11 g (8,01 mmol) 4-(Benzoyloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure in 30 ml THF wird nacheinander mit 4,7 ml (33,3 mmol) Triethylamin, 1,35 g (10,0 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2,56 g (13,3 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach tropft man 1,49 g (6,67 mmol) 6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamin in 15 ml THF innerhalb von 20 min zu und röhrt 24 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 25 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat) und man erhält 2,0 g der Titelverbindung als amorphe Feststoff.

A140. 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

700 mg (2,95 mmol) 6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylamin werden analog zur Darstellung von A139 mit 776 mg (2,95 mmol) 4-(Benzoyloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure, 2,06 ml (14,7 mmol) Triethylamin, 600 mg (4,42 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,31 g (5,9 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat) erhält man 1,01 g der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A141. 4-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 2,0 g (8,72 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure in 60 ml THF wird nacheinander 6,0 ml (42,5 mmol) Triethylamin, 1,76 g (13,0 mmol) Hydroxybenzotriazol und 3,36 g (17,5 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach gibt man 3,29 g (8,72 mmol) 4-Nitrobenzylamin Hydrochlorid innerhalb von 20 min zu und röhrt 24 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 25 ml Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 0,1 N HCl und 0,1 N NaOH, trocknet über Magnesiumsulfat und kristallisiert aus Diethylether. Man erhält 2,65 g der Titelverbindung.

A142. 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylicarbaminsäurebenzylester

390 mg (1,74 mmol) 6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamin werden analog zur Darstellung von A139 mit 510 mg (1,74 mmol) 4-trans-(Benzoyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylmethylicarbamsäure, 1,22 ml (8,7 mmol) Triethylamin, 355 mg (2,62 mmol) Hydroxybenzotriazol und 670 g (3,5 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 19:1) und Kristallisation aus Diethylether erhält man 590 mg der Titelverbindung vom Schimp. 190 – 192°C.

A143. 4-trans-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäurebenzylester

700 mg (2,95 mmol) 6-tert-Butyloxycarbonylamino-2-methylpyridin-3-ylmethylamin werden analog zur Darstellung von A139 mit 860 mg (2,95 mmol) 4-trans-(Benzoyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylmethylcarbonsäure, 2,06 ml (14,7 mmol) Triethylamin, 600 mg (4,42 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,31 g (5,9 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Dichlormethan/Methanol = 19:1) und Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 1,35 g der Titelverbindung vom Schmp. 159 – 161°C.

A144. 4-trans-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylcarbaminsäure-tert-butylester

4,4 g (24 mmol) 4-Nitrobenzylamin Hydrochlorid werden analog zur Darstellung von A141 mit 3,0 g (12 mmol) 4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylmethylcarbonsäure, 8 ml (60 mmol) Triethylamin, 2,43 (18 mmol) Hydroxybenzotriazol und 4,6 g (24 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Man erhält 2,52 g der Titelverbindung.

A145. 3-(4-Nitrobenzylaminocarbonyl)-benzylcarbaminsäure-tert-butylester

3 g (16 mmol) 4-Nitrobenzylamin Hydrochlorid werden analog zur Darstellung von A141 mit 2,0 g (7,9 mmol) 3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoësäure, 6 ml (43 mmol) Triethylamin, 1,6 g (11,85 mmol) Hydroxybenzotriazol und 3,0 g (15,8 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Man erhält 2,77 g der Titelverbindung.

A146. 4-[3-(Imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

Eine Lösung von 3,3 g (12,6 mmol) 4-(Benzoyloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure in 40 ml THF wird nacheinander mit 8,8 ml (62,8 mmol) Triethylamin, 2,54 g (18,9 mmol) Hydroxybenzotriazol und 4,82 g (25,1 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach tropft man 1,5 ml (12,6 mmol) 3-(Imidazol-1-yl)-propylamin in 5 ml THF innerhalb von 10 min zu und röhrt 48 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mit 3 x 30 ml Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) und kristallisiert das Produkt aus Diethylether. Man erhält 2,3 g der Titelverbindung vom Schmp. 98 – 103°C.

A147. 4-[4-(Imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

1,32 g (9,5 mmol) 4-(Imidazol-1-yl)-butylamin werden analog zur Darstellung von A146 mit 2,5 g (9,5 mmol) 4-(Benzoyloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure, 6,7 ml (47,5 mmol) Triethylamin, 1,93 g (14,2

mmol) Hydroxybenzotriazol und 3,64 g (19,1 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) erhält man 3,6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A148. 4-[5-(Imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

1,28 g (8,36 mmol) 5-(Imidazol-1-yl)-pentylamin werden analog zur Darstellung von A146 mit 2,2 g (8,36 mmol) 4-(Benzylloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure, 5,85 ml (41,8 mmol) Triethylamin, 1,69 g (12,5 mmol) Hydroxybenzotriazol und 3,2 g (16,7 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) erhält man 2,49 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A149. 4-[6-(Imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

1,28 g (7,68 mmol) 6-(Imidazol-1-yl)-hexylamin werden analog zur Darstellung von A146 mit 2,02 g (7,68 mmol) 4-(Benzylloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure, 5,37 ml (38,4 mmol) Triethylamin, 1,56 g (11,5 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2,94 g (15,4 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5) erhält man 2,45 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A150. 4-[8-(Imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-carbonsäurebenzylester

1,37 g (7,0 mmol) 8-(Imidazol-1-yl)-octylamin werden analog zur Darstellung von A146 mit 1,84 g (7,0 mmol) 4-(Benzylloxycarbonyl)-piperidin-1-carbonsäure, 4,9 ml (35 mmol) Triethylamin, 1,42 g (10,5 mmol) Hydroxybenzotriazol und 2,68 g (14,0 mmol) EDC Hydrochlorid umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:0,3:0,2) erhält man 2,04 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A151. 4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 22,4 g (111 mmol) Chlorameisensäure-4-nitro-phenylester in 200 ml Dichlormethan werden bei 0°C 25,0 g (106 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 150 ml Dichlormethan zugetropft und 10 min nachgerührt. Danach werden 15,6 ml (111 mmol) Triethylamin zugetropft und 1,5 h bei RT nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C erst 24,5 g (111 mmol) Piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 80 ml Dichlormethan und dann 15,6 ml (111 mmol) Triethylamin zugeropft. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Toluol/Ethylacetat = 1:1). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 41,7 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 108-112°C.

A152. [4-trans-(4-Benzylcarbonylaminobutylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1,2 g (4,66 mmol) 4-trans-(tert-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexylmethylcarbonsäure in 30 ml THF wird nacheinander mit 2,7 ml (19,4 mmol) Triethylamin, 790 mg (5,8 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,45 g (7,8 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 2,7 ml (7,8 mmol) Triethylamin, tropft 1,0 g (3,88 mmol) 4-(Aminobutyl)-carbaminsäurebenzylester Hydrochlorid in 30 ml THF innerhalb von 15 min zu und röhrt 72 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet über Magnesiumsulfat und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 1,65 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. von 164-166°C.

A153. {2-[(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)-aminocarbonyl]-ethyl}-carbaminsäurebenzylester

Eine Lösung von 590 mg (2,55 mmol) 3-(Benzylcarbonylaminoo)-propionsäure in 15 ml THF wird nacheinander mit 1,07 ml (7,65 mmol) Triethylamin, 520 mg (3,82 mmol) Hydroxybenzotriazol und 980 mg (5,1 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 1,8 ml (12,7 mmol) Triethylamin, tropft 500 mg (2,55 mmol) 2-Amino-5-aminomethylpyridin Dihydrochlorid in 30 ml THF innerhalb von 15 min zu und röhrt 72 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 4 x 50 ml Ethylacetat, trocknet über Magnesiumsulfat und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Ammoniak = 10:1:0,5). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 430 mg der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. von 158-160°C.

A154. 6-(1-Benzylcarbonylaminoo-1-iminomethyl)-3-(3-tert-butyloxycarbonylaminoo-propylaminocarbonyl)-1-benzylcarbonylindazol

Eine Lösung von 472 mg (1,0 mmol) 6-(1-Benzylcarbonylaminoo-1-iminomethyl)-1-benzylcarbonylindazol-3-carbonsäure in 5 ml Dichlormethan wird mit 0,21 ml (1,25 mmol) (3-Aminopropyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 230 mg (1,2 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man engt ein, fällt aus Ethanol und erhält 325 mg der Titelverbindung.

A155. 6-Aminocarbonyl-1-benzylcarbonyl-indol-3-carbonsäure

In eine Lösung von 8,3 g (44,0 mmol) 6-Cyano-1-benzylcarbonyl-indol-3-carbonsäure in 50 ml Pyridin und 50 ml Triethylamin wird 20 min Schwefelwasserstoff eingeleitet. Man lässt 10 Tage bei RT stehen, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, suspendiert den Rückstand in 200 ml Aceton und versetzt mit 5,5 ml (88,0 mmol) Methyljodid. Man röhrt erst 16 h bei RT und erhitzt anschließend 2 h zum Rück-

fluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Methanol mit 13,6 g (176,0 mmol) Ammoniumacetat 3 h zum Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in 80°C heißem Wasser und läßt auskristallisieren. Man erhält 5,7 g der Titelverbindung.

MS: ber.: C₁₀H₉N₂O₃ (204,19), gef.: [MH⁺] 205

A156. 6-(1-Benzylloxycarbonylamino-1-iminomethyl)-3-(3-amino-propylaminocarbonyl)-1-benzylloxycarbonyl-indazol Hydrochlorid

250 mg (0,4 mmol) 6-(1-Benzylloxycarbonylamino-1-iminomethyl)-3-(3-tert-butyloxycarbonylamino-propylaminocarbonyl)-1-benzylloxycarbonyl-indazol (Ausgangsverbindung A154) werden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 1,0 ml (4 mmol) 4 N HCl in Dioxan versetzt. Nach 4 Tagen Rühren bei RT wird das Lösungsmittel abdestilliert und mit 25 ml Ethanol koevaporiert. Man erhält 225 mg der Titelverbindung.

A157. 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-{2-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexylcarbonyl-amino]-eth-1-ylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-{2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexylcarbonyl-amino]-eth-1-ylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A166, 370 mg, 0,48 mmol) und 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (A118, 195 mg, 0,58 mmol) werden in 5 ml DMF 18 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit, mit Dichlormethan und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 2 x 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Anschließend wird aus Diisopropylether kristallisiert und man erhält 220 mg der Titelverbindung vom Schmp. 161°C.

MS: ber.: C₄₇H₆₉N₇O₁₂ (923,50), gef.: [MH⁺] 924,2

A158. 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-{3-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexylcarbonyl-amino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-{3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylamino-methyl)-cyclohexylcarbonyl-amino]-prop-1-ylaminocarbonyl}-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A167, 330 mg, 0,38 mmol) und 4-(6-tert-Butyloxycarbonylamino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (A118, 155 mg, 0,468 mmol) werden in 5 ml DMF 18 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit, mit Dichlormethan und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die

wässrige Phase mit 2 x 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Anschließend wird aus Diethylether kristallisiert und man erhält 190 mg der Titelverbindung vom Schmp. 161°C.

MS: ber.: C₄₈H₇₁N₇O₁₂ (937,51), gef.: [MH⁺] 938,2

A159. 6-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-[4-trans-(tert-butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonyl-amino]-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A168, 220 mg 0,3 mmol) und 4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (A118, 122 mg, 0,36 mmol) werden in 5 ml DMF 18 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit, mit Dichlormethan und Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 2 x 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man engt ein und chromatographiert das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Anschließend wird aus Diethylether kristallisiert und man erhält 120 mg der Titelverbindung vom Schmp. 161°C.

MS: ber.: C₄₉H₇₃N₇O₁₂ (951,53), gef.: [MH⁺] 952,2

A160. 6-O-[4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 140 mg, 0,2 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Lösung von 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoyl]-piperazin (A112, 80 mg, 0,25 mmol) in 1 ml DMF vereinigt und bei 50°C 3 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne einrotiert, mit 10 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 10 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 29:1). Man erhält 170 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₄₉H₆₅N₇O₁₂ (943,47), gef.: [MH⁺] 944,1

A161. 6-O-[4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 140 mg 0,2 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Lösung von 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzoylamino]-piperidin (A113, 90 mg, 0,27 mmol) in 2 ml DMF vereinigt und bei 50°C 4 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt, mit 10 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 10 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 180 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₀H₆₇N₇O₁₂ (957,48), gef.: [MH⁺] 958,1

A162. 6-O-[4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin-1-yl-carbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 140 mg, 0,2 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Lösung von 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperidin (A116, 90 mg, 0,26 mmol) in 2 ml DMF vereinigt und bei 50°C 5 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt, mit 15 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 15 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 190 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₁H₆₉N₇O₁₂ (971,50), gef.: [MH⁺] 972,2

A163. 6-O-[4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexyl-methylaminocarbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylamino-carbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 120 mg 0,17 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Suspension von 4-trans-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-cyclohexylmethylamin (A117, 100 mg, 0,26 mmol) in 2 ml DMF vereinigt und bei 50°C 9 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und das Roh-

produkt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 150 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₃H₇₃N₇O₁₂ (999,53), gef.: [MH⁺] 1000,2

A164. 6-O-[4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-yl-carbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 140 mg, 0,2 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Lösung von 1-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin (A114, 90 mg, 0,26 mmol) in 1 ml DMF vereinigt und bei 50°C 5 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt, mit 15 ml halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung versetzt und mit 15 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 240 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₀H₆₈N₈O₁₂ (972,50), gef.: [MH⁺] 973,1

A165. 6-O-[4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-tert-butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Eine Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A169, 130 mg, 0,19 mmol) in 1 ml DMF wird mit einer Suspension von 4-[3-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonylamino]-piperidin (A115, 100 mg, 0,26 mmol) in 4 ml DMF vereinigt und bei 50°C 6 Tage gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingeengt und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 170 mg der Titelverbindung.

MS: ber.: C₅₁H₇₀N₈O₁₂ (986,51), gef.: [MH⁺] 987,2

A166. 3-O-[2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A170, 270 mg, 0,48 mmol) und 112 mg (0,69 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 15 ml Dichlormethan 12 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 370 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A167. 3-O-[3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A171, 220 mg, 0,38 mmol) und 95 mg (0,59 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 20 ml Dichlormethan 12 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 330 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A168. 3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A172, 180 mg, 0,3 mmol) und 60 mg (0,39 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 15 ml Dichlormethan 12 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 220 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A169. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A173, 920 mg, 1,53 mmol) und 320 mg (1,95 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 15 ml Dichlormethan 12 h bei RT gerührt. Man gibt auf Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 30 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 850 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

A170. 3-O-[2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 3-O-[2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A174, 880 mg, 1,3 mmol) in 15 ml THF werden 2,6 ml (2,6 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammo-

niumfluorid in THF zugetropft. Nach 1 h Röhren bei RT wird mit Wasser hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Man erhält 520 mg der Titelverbindung vom Schmp. 165-167°C.

A171. 3-O-[3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 3-O-[3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A175, 730 mg, 1,05 mmol) in 15 ml THF werden 2,1 ml (2,1 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 3 h Röhren bei RT wird mit Wasser hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 19:1). Man erhält 260 mg der Titelverbindung vom Schmp. 199-202°C.

A172. 3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A176, 600 mg, 0,85 mmol) in 6 ml THF werden 1,7 ml (1,7 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 8 h Röhren bei RT wird mit Wasser hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether kristallisiert und man erhält 230 mg der Titelverbindung vom Schmp. 172-174°C.

A173. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

Zu einer Lösung von 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A177, 1,63g, 2,28 mmol) in 15 ml THF werden 4,56 ml (4,56 mmol) einer 1 M Lösung von tert-Butylammoniumfluorid in THF zugetropft. Nach 12 h Röhren bei RT wird mit Wasser hydrolysiert und mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol = 29:1). Man erhält 1,2 g der Titelverbindung.

A174. 3-O-[2-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

[4-trans-(2-Aminoethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbamin-säure-tert-butylester (A179, 500 mg, 1,67 mmol) und 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbo-nyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A178, 625mg, 1,4 mmol) in 10 ml DMF werden 5 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit und mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Man extrahiert mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und reinigt das Rohprodukt chromatographisch (Toluol/Ethylacetat = 1:2 → Ethylacetat). Man erhält 990 mg der Titelverbindung als farbloses Glas.

A175. 3-O-[3-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-prop-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

[4-trans-(3-Aminopropylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carb-aminsäure-tert-butylester (A180, 500 mg, 1,67 mmol) und 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A178, 595 mg, 1,33 mmol) in 10 ml DMF werden 5 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit und mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Man extrahiert mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und reinigt das Rohprodukt chromatographisch (Toluol/Ethylacetat = 1:2 → Ethylacetat). Man isoliert 790 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A176. 3-O-[4-[4-trans-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-cyclohexylcarbonylamino]-but-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

[4-trans-(4-Aminobutylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (A131, 550 mg, 1,67 mmol) und 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbo-nyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A178, 625 mg, 1,4 mmol) in 10 ml DMF werden 5 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit und mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt. Man extrahiert mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und reinigt das Rohprodukt chromatographisch (Toluol/Ethylacetat = 1:2 → Ethylacetat). Man isoliert 670 mg der Titelverbindung als farblosen Schaum.

A177. 3-O-[4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

4-(6-tert-Butyloxycarbonylaminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin (A118, 2,7 g, 8,07 mmol) und 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose (A178, 3,4 g, 7,6 mmol) in 150 ml DMF werden 9 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend vom Lösungsmittel befreit und mit halbkonzentrierter NaCl-Lösung versetzt. Man extrahiert

mit 100 ml Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und reinigt das Rohprodukt chromatographisch (Toluol/Ethylacetat = 1:1 → Ethylacetat). Man erhält 1,92 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A178. 4-O-Benzyl-3-O-(imidazol-1-ylcarbonyl)-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose

8,8 g (25 mmol) 4-O-Benzyl-6-O-tert-butyldimethylsilyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und 5,26 g (32,5 mmol) Carbonyldiimidazol in 100 ml Dichlormethan werden 3 h bei RT gerührt. Man versetzt mit Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und man erhält nach Entfernen des Lösungsmittels 11,56 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A179. [4-trans-(2-Aminoethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

[4-trans-(2-Benzyloxycarbonylaminoethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (A181, 1,48 g, 3,41 mmol) in 85 ml Methanol werden 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diisopropylether. Man erhält 930 mg der Titelverbindung vom Schmp. 117-118°C.

A180. [4-trans-(3-Aminopropylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

[4-trans-(3-Benzyloxycarbonylaminopropylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester (A182, 1,42 g, 3,17 mmol) in 70 ml Methanol werden 1 h an Palladium/Kohle (5%) hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert aus Diisopropylether. Man erhält 940 mg der Titelverbindung.

A181. [4-trans-(2-Benzyloxycarbonylaminoethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1,2 g (4,66 mmol) 4-trans-(tert-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexyl-methylcarbonsäure in 30 ml THF wird nacheinander mit 2,7 ml (19,4 mmol) Triethylamin, 790 mg (5,8 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,45 g (7,8 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 2,7 ml (7,8 mmol) Triethylamin, tropft 890 mg (3,88 mmol) 2-Aminoethylcarbaminsäurebenzylester in 30 ml THF innerhalb von 15 min zu und röhrt 72 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat). Nach Kristallisation aus

Diisopropylether erhält man 1,58 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. von 168-170°C.

A182. [4-trans-(3-Benzylloxycarbonylamino-propylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Eine Lösung von 1,2 g (4,66 mmol) 4-trans-(tert-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexyl-methylcarbonsäure in 30 ml THF wird nacheinander mit 2,7 ml (19,4 mmol) Triethylamin, 790 mg (5,8 mmol) Hydroxybenzotriazol und 1,45 g (7,8 mmol) EDC Hydrochlorid versetzt und 2 h bei RT gerührt. Man versetzt mit 2,7 ml (7,8 mmol) Triethylamin, tropft 950 mg (3,88 mmol) 3-Aminopropylcarbaminsäurebenzylester in 30 ml THF innerhalb von 15 min zu und röhrt 72 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird vom Lösungsmittel befreit und mit Wasser und Ethylacetat versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 50 ml Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und chromatographiert zur Reinigung über Kieselgel (Ethylacetat). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 1,54 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. von 135-137°C.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen als Inhibitoren der Tryptase wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerlich verwertbar machen. Humane Tryptase ist eine Serinprotease, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt acht eng verwandte Enzyme (α_1 , α_2 , β_1a , β_1b , β_2 , β_3 , mMCP-7-like-1, mMCP-7-like-2; 85 bis 99 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87 (1990) 3811-3815; Pallaoro et al., J. Biol. Chem. 274 (1999) 3355-3362). Nur die β -Tryptasen (Schwartz et al., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) werden jedoch intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert. Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteasen, wie zum Beispiel Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G. H. Caughey, „Mast cell proteases in immunology and biology“. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanen Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert werden muß, um proteolytisch aktiv zu sein. Tryptase wird zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin und Proteoglycanen, freigesetzt, wenn humane Mastzellen aktiviert werden. Man vermutet deshalb, daß Tryptase bei einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt, zum einen aufgrund der Bedeutung der Mastzellen bei solchen Erkrankungen und zum anderen, da bei einer Reihe derartiger Erkrankungen ein erhöhter Tryptase-Gehalt festgestellt wurde. So wird Tryptase u. a. mit folgenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergen induzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (z. B. Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, COPD); interstitielle Lungenerkrankungen; Erkrankungen, die auf allergischen Reaktionen der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (z. B. Nasennebenhöhlen, Augenbindehäute) beruhen, wie beispielsweise allergische Konjunktivitis und allergische Rhinitis; Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis); Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose; desweiteren Periodontitis, Anaphylaxis, interstitielle Cystitis, Dermatitis, Psoriasis, Sklerodermie/systemische Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Inflammatory Bowel Disease) und andere. Tryptase scheint insbesondere direkt mit der Pathogenese von Asthma in Zusammenhang zu stehen (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, „The role of tryptase in allergic inflammation“ in: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, Kapitel 3.3.1-3.3.23).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe bei systemischer Therapie. (p. o. oder i. v) liegt zwischen 0,1 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

Die dokumentierten pathophysiologischen Effekte der Mastzell-Tryptase werden direkt durch die enzymatische Aktivität der Protease bewirkt. Dementsprechend werden sie durch Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität der Tryptase hemmen, reduziert bzw. blockiert. Ein geeignetes Maß für die Affinität eines reversiblen Inhibitors zur Zielprotease ist die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante K_i des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Dieser K_i -Wert kann über den Einfluß des Inhibitors auf die Tryptase-indizierte Spaltung eines chromogenen Peptid-p-Nitroanilid-Substrates oder eines fluorogenen Peptid-Aminomethylcumarin-Substrates bestimmt werden.

Methodik

Die Dissoziationskonstanten für die Tryptase-Inhibitor-Komplexe werden unter Gleichgewichtsbedingungen entsprechend den allgemeinen Vorschlägen von Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of kinetic constants of protease inhibitors, Bull. Europ. Physiopath. Resp. 16:183-195, 1980) und den Methoden von Sommerhoff et al. (Sommerhoff CP et al., A Kazal-type inhibitor of human mast cell tryptase: Isolation from the medical leech Hirudo medicinalis, characterization, and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994) bestimmt.

Menschliche Tryptase wird aus Lungengewebe rein dargestellt oder rekombinant hergestellt; die mittels Titration bestimmte spezifische Aktivität der Protease beträgt üblicherweise größer 85 % des theoretischen Wertes. Konstante Mengen der Tryptase werden in Gegenwart von Heparin (0,1-50 µg/ml) zur Stabilisierung der Protease mit aufsteigenden Mengen der Inhibitoren inkubiert. Nach Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionspartnern wird die verbleibende Enzymaktivität nach Zugabe des Peptid-p-Nitroanilid-Substrates tos-Gly-Pro-Arg-pNA bestimmt, dessen Spaltung über 3 min bei 405 nm verfolgt wird. Alternativ kann die enzymatische Restaktivität auch mit fluorogenen Substraten bestimmt werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten K_{iapp} (d.h. in der Gegenwart von Substrat) werden anschließend durch Anpassung der Enzymgeschwindigkeiten an die allgemeine Gleichung für reversible Inhibitoren (Morrison JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzymecatalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochim. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969) mittels nicht linearer Regression ermittelt:

$$V/V_0 = 1 - \{E_t + I_t + K_{iapp} - [(E_t + I_t + K_{iapp})^2 - 4E_t I_t]^{1/2}\}/2E_t$$

Dabei sind V_t und V_0 die Geschwindigkeiten in der Gegenwart bzw. Abwesenheit des Inhibitors und E_t und I_t die Konzentrationen der Tryptase und des Inhibitors.

Die für die erfundungsgemäßen Verbindungen ermittelten apparenten Dissoziationskonstanten ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Tabelle A

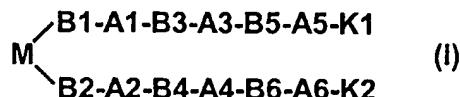
Hemmung der humanen Tryptase

Verbindung	K _{iapp} (μ M)
1	0,13
2	0,16
3	0,0009
4	0,075
5	0,0013
6	0,150
7	0,035
8	0,015
9	0,02
10	0,014
11	0,07
12	0,06
13	0,02
14	0,014
15	0,001
16	0,002
17	0,15
18	0,09
19	0,011
20	0,039
21	0,005
22	0,05
23	0,2

Verbindung	K_{iapp} (μM)
24	0,031
25	0,13
26	0,12
27	0,14
28	0,01
29	0,02
30	0,02
31	0,008
32	0,0003
34	0,8
35	0,008
36	0,02
37	0,2
38	0,09
39	0,4
40	0,15
41	0,4
42	0,2
44	0,5
50	0,08
52	0,24

Patentansprüche

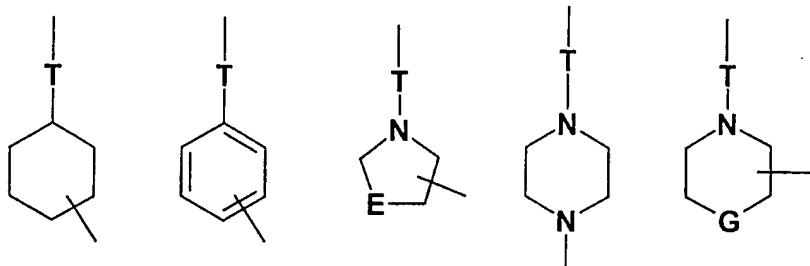
1. Verbindungen der Formel I



worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

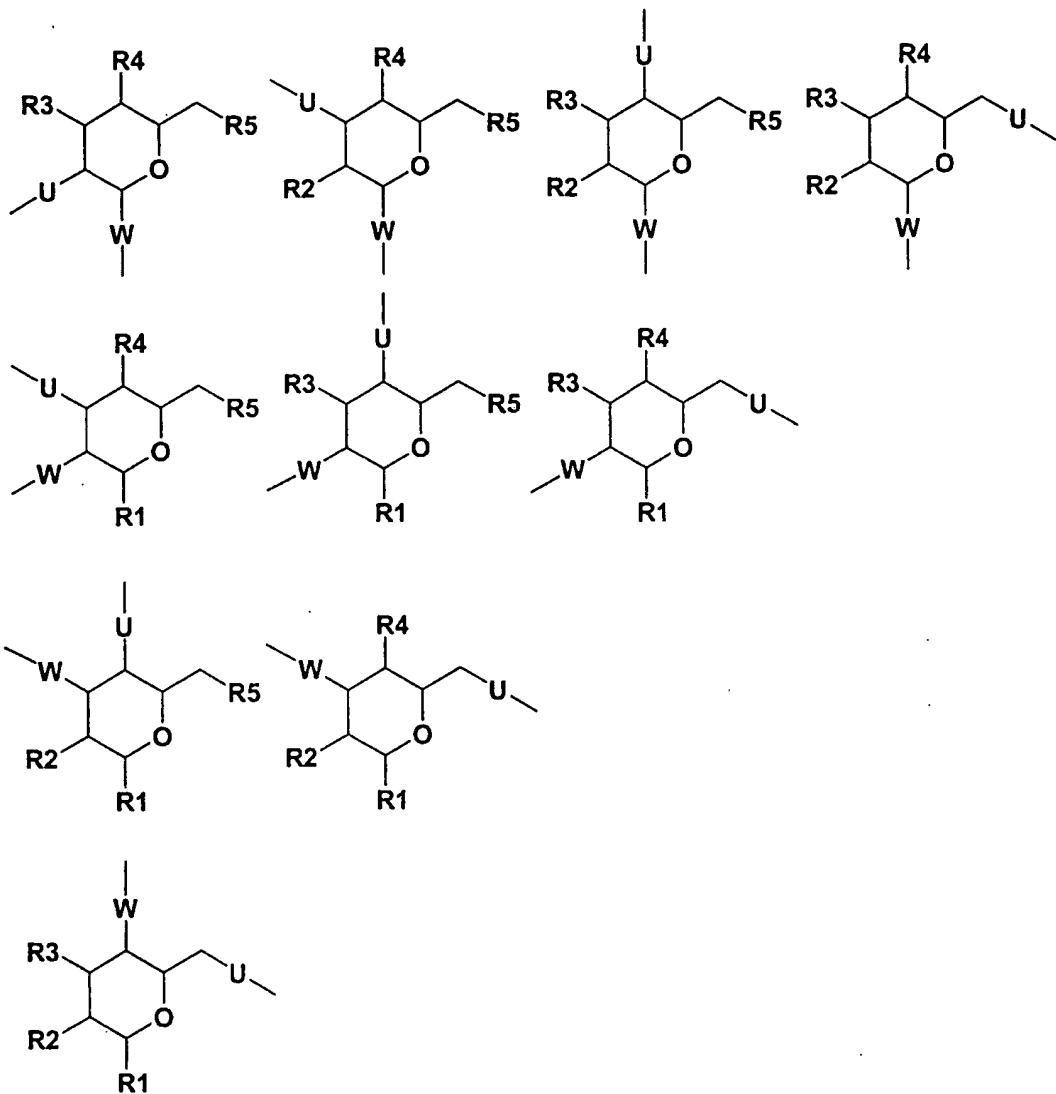
E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,

R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,

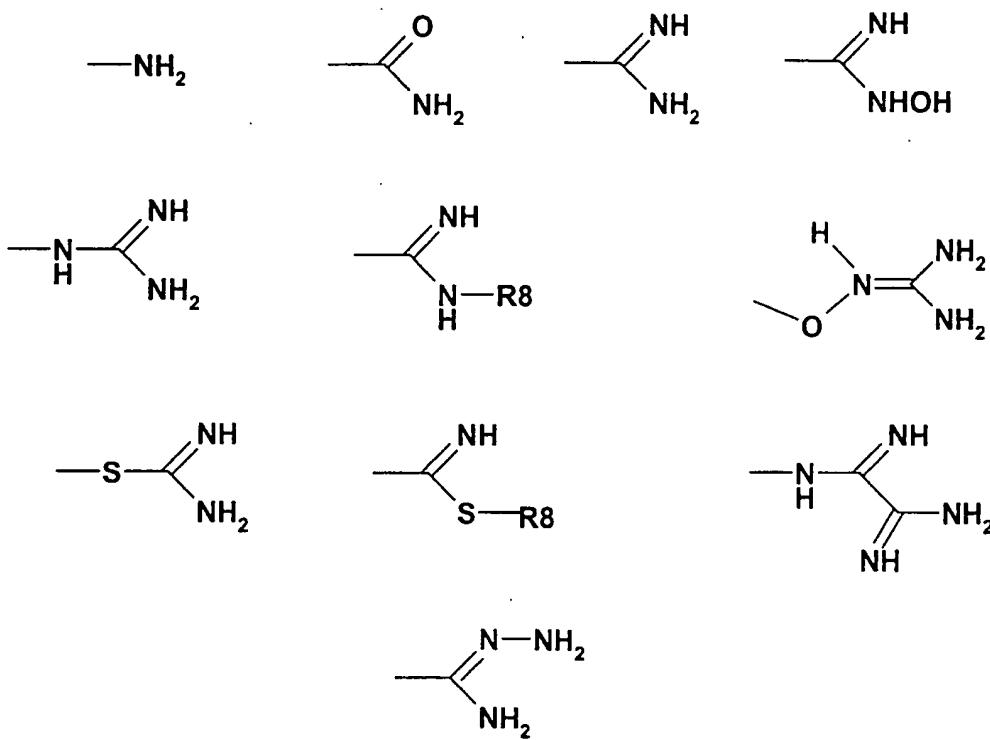
oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylen-dioxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,

worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,
 Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,
 Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,
 wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy carbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,
 und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

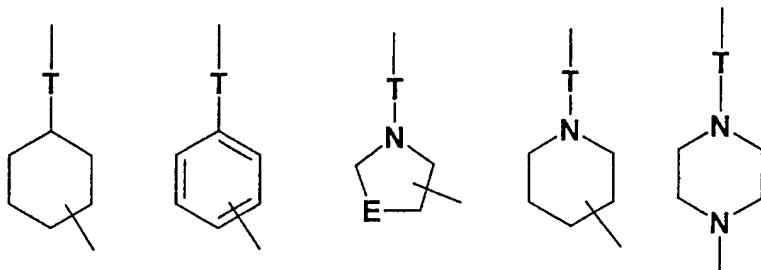
die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

wobei

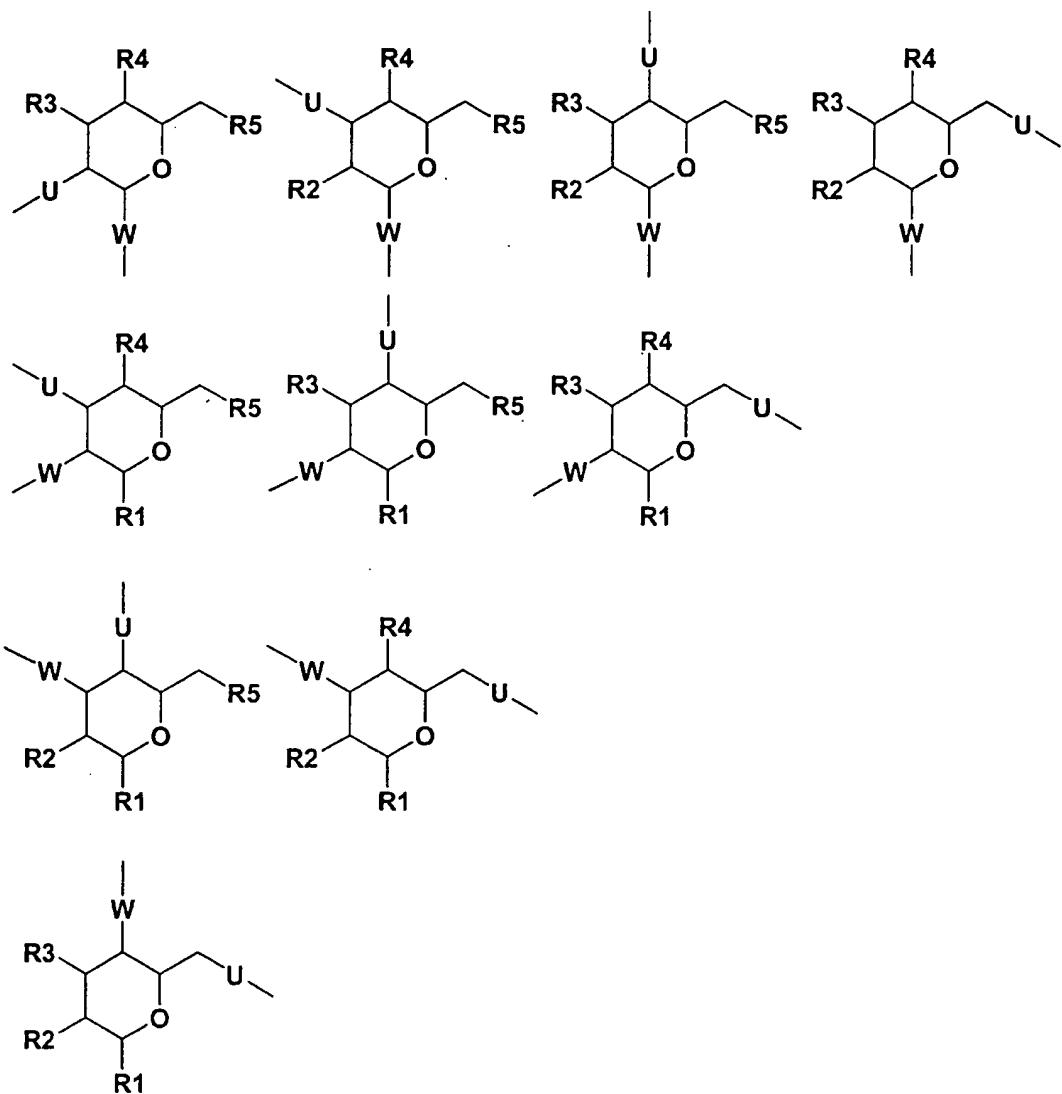


E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

- U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -NH- stehen,
 R1 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
 R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
 R3 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
 R4 Hydroxy, Cyano, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy,
 R5 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy oder Ar-1-4C-alkoxy bedeutet,
 oder wobei zwei benachbarte Reste (R2 und R3, R3 und R4 , oder R4 und R5) eine Alkylenoxygruppe [-O-C(R6)R7-O-] bedeuten,
 worin entweder einer der Reste R6 und R7 Wasserstoff und der andere Methyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl bedeutet, oder worin beide Reste R6 und R7 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
 K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

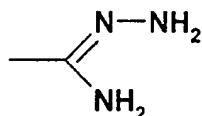
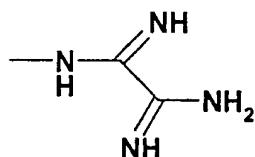
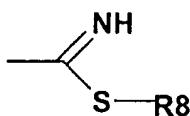
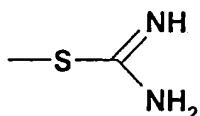
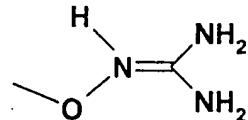
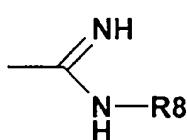
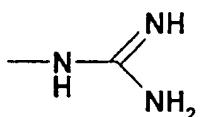
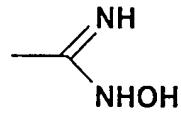
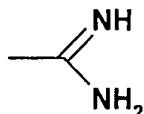
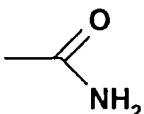
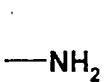
K2 $-B8-(C(O))_p-B10-X2$, $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$ oder $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$ bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

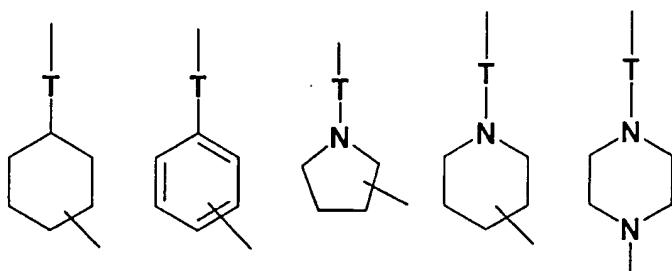
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

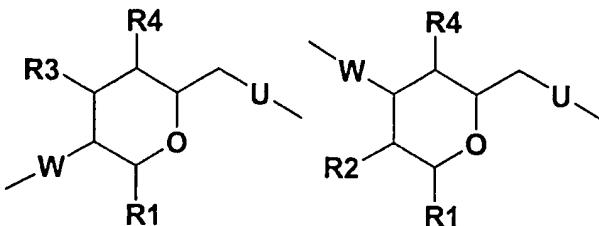
A3 und A4 gleich oder verschieden sind und eine Bindung bedeuten oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

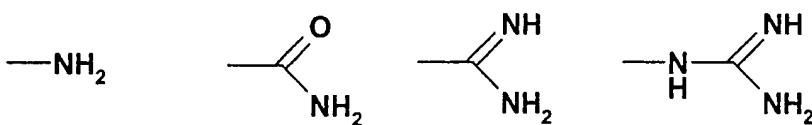
U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R2 Wasserstoff, Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R3 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,

R4 Hydroxy, 1-2C-Alkoxy, Acetoxy oder Ar-methoxy bedeutet,
 K1 $-B7-(C(O))_m-B9-X1$, $-B7-(C(O))_m-B9-Y1$ oder $-B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1$ bedeutet,
 K2 $-B8-(C(O))_p-B10-X2$, $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$ oder $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$ bedeutet,
 B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,
 m 0 oder 1 bedeutet,
 p 0 oder 1 bedeutet,
 X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morphin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, 5-Methyl-Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 6-Methyl-5,2-pyridinylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten,

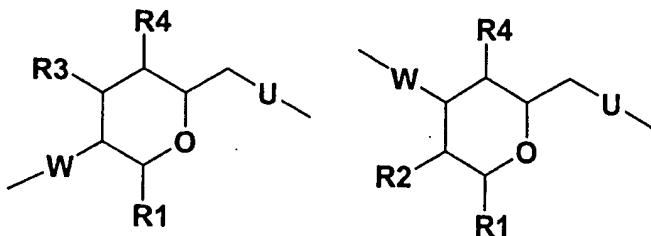
und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-O-$ oder eine Bindung bedeuten,
 A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen oder eine Bindung bedeuten,
 A5 und A6 gleich oder verschieden sind und $-C(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$ oder $-NH-C(O)-NH-$ bedeuten,

M einen Pyranosebaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Übersicht darstellt



wobei

U und W gleich oder verschieden sind und für -O- (Sauerstoff) oder -NH- stehen,

R1 Wasserstoff, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

R2 Wasserstoff bedeutet,

R3 Hydroxy oder Benzyloxy bedeutet,

R4 Hydroxy, Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,

K1 $-B7-(C(O))_m-B9-Y1$ oder $-B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1$ bedeutet,

K2 $-B8-(C(O))_p-B10-Y2$ oder $-B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2$ bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

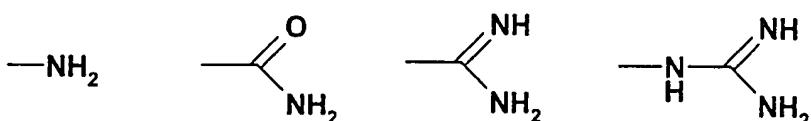
B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 Imidazol-1-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidin-ylén, 3,6-Indazolylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylène und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

5. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

4-O-Benzyl-1,2-didesoxy-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(1-amidinopiperidin-4-ylacetyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

3,6-Di-O-[4-(amidinoindazol-3-ylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

Benzyl-3,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonylmethyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-methyl-1,2-didesoxy-D-galactopyranose;

Methyl-2,6-di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

Methyl-2,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3,4-di-O-benzyl- α -D-glucopyranosid;

Methyl-3,6-di-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-2-desoxy- α -D-glucopyranosid;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[5-(2-aminomethylpyridylcarbonyl)-1-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-N-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-4-aminobutyl-4-oxycarbonyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-3-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-4-O-benzyl-1,2-di-desoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-5-aminopentyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-yl-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-trans-(3-aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethylamino-carbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3,6-Di-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-dides-oxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-(4-amino-benzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyleaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(6-amino-2-methylpyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyleaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-trans-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-cyclohexylmethyleaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-(4-aminobenzylaminocarbonyl)-benzylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-[3-(imidazol-1-yl)-propylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-[4-(imidazol-1-yl)-butylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-[5-(imidazol-1-yl)-pentylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethyl-benzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-[6-(imidazol-1-yl)-hexylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-(4-[8-(imidazol-1-yl)-octylaminocarbonyl]-piperidin-1-ylcarbonyl)-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-[4-trans-(aminomethyl)-cyclohexylcarbonyl]-aminobut-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-6-O-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-(6-amino-pyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-eth-1-yl-aminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-amidino-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indazol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-6-O-[2-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-eth-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[3-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-prop-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3-O-[4-(4-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-6-O-[4-[(6-aminocarbonyl-1-H-indol-3-yl)-carbonylamino]-but-1-ylaminocarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[2-(4-trans-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-eth-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[3-(4-trans-aminomethyl-cyclohexylcarbonylamino)-prop-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;

6-O-[4-(6-Aminopyridin-3-ylmethyldiaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(4-trans-aminomethylcyclohexylcarbonylamino)-but-1-ylaminocarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methyldiaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzoylamino)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methyldiaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methyldiaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methyldiaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
6-O-[4-(3-Aminomethylbenzylaminocarbonyl)-piperidin-1-ylcarbonyl]-3-O-[4-(6-aminopyridin-3-yl-methyldiaminocarbonyl)-piperazin-1-ylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
sowie die Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung

3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-gluco-pyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazincarbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
4-O-Benzyl-3,6-di-O-[4-(4-guanidinobenzylaminocarbonyl)-1-piperazinyl-carbonyl]-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-piperazinylcarbonylmethyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose;
3,6-Di-O-[4-(4-aminomethylbenzylamino-carbonyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose und
3,6-Di-O-[4-(1-amidino-piperidin-4-ylacetyl)-1-piperazinylcarbonyl]-4-O-benzyl-1,2-didesoxy-D-glucopyranose,
sowie die Salze dieser Verbindungen.

8. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der Pyranosebaustein M D-Gluco-, D-Galakto- oder D-Manno-Konfiguration aufweist.

9. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.